Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin
Direktor: Professor Dr. R. Schorer,

der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
der Universität Tübingen

DAS VERHALTEN EINIGER PARAMETER DES LIPIDSTOFFWECHSELS UNTER VERSCHIEDENEN FORMEN DER ATARANALGESIE BEI KIEFER- UND GESICHTSCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Manfred Messmer
aus
Kaiserslautern

1978

Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin
Direktor: Professor Dr. R. Schorer,

der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
der Universität Tübingen

DAS VERHALTEN EINIGER PARAMETER DES LIPIDSTOFFWECHSELS UNTER VERSCHIEDENEN FORMEN DER ATARANALGESIE BEI KIEFER- UND GESICHTSCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Manfred Messmer
aus
Kaiserslautern

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter: Professor Dr.Dr. N. Schwenzer
Professor Dr. W. Heller

FOTODRUCK H. RESCH · Georgstr. 50 · 7402 Kirchentellinsfurt

Meiner Mutter und meiner Frau

Inhaltsangabe

Seite

I. Einleitung 1

II. Flunitrazepam-Ketamin und Flunitrazepam-Fentanyl in der modernen Narkosetechnik
1. Geschichtliche Entwicklung 2
2. Eigenschaften der Komponenten 3
3. Flunitrazepam, Ketamin und Fentanyl in Kombinationsnarkosen 7

III. Die Regulation des Lipidstoffwechsels 9

IV. Material und Methodik 22

V. Ergebnisse und statistische Auswertung
1. Auswertung der Ergebnisse mittels des t-Tests für verbundene Stichproben nach STUDENT 27
2. Produktmomentkorrelationen 36

VI. Diskussion der Ergebnisse 39

VII. Zusammenfassung 52

VIII. Graphische Darstellungen und tabellarischer Anhang 53

IX. Literaturverzeichnis 80

I. Einleitung

Zur kritischen Beurteilung eines neuen Narkosemittels müssen seine Auswirkungen auf den menschlichen Organismus bekannt sein. Dabei spielt neben den z.T. schon klinisch erkennbaren Wirkungen auf das kardiovasculäre und respiratorische System (nach KREUSCHER und GAUCH, 1969, der wichtigste Gesichtspunkt) die Beeinflussung des Kohlenhydrat-, Lipid- und Energiestoffwechsels eine große Rolle.

Einen Zusammenhang zwischen Narkose und Lipidstoffwechsel hatte bereits 1914 BLOOR vermutet, der bei unter Inhalationsnarkose gestorbenen Hunden einen schnellen und kontinuierlichen Anstieg des Blutlipidgehaltes bis zum Tod registrierte. Jedoch sind die Auswirkungen der zur Narkose angewandten Pharmaka in ihrer Abgrenzung zu den Auswirkungen des operativen Stresses bzw. der Angst vor Narkose und operativem Eingriff bis heute noch nicht restlos abgeklärt, was auch mit der Methodik unserer Untersuchungen für Flunitrazepam -Ketamin und Flunitrazepam-Fentanyl nicht möglich war.

Mit der vorliegenden Arbeit soll erfaßt werden, inwieweit der Lipidstoffwechsel durch die beiden obengenannten neuen Kombinationsnarkosen samt Operation beeinflußt wird. Richtung und Ausmaß dieser Beeinflussung werden verglichen mit Literaturangaben über andere Anaesthesieverfahren.

Die von uns untersuchten Parameter des Lipidstoffwechsels waren: Gesamtlipide, unveresterte Fettsäuren (UFS), Gesamtcholesterin, freies und verestertes Cholesterin, ß-Lipoproteide; außerdem mit dem ATP ein Coenzym des Energiestoffwechsels.

II. Flunitrazepam-Ketamin und Flunitrazepam-Fentanyl in der modernen Narkosetechnik

1. Geschichtliche Entwicklung

Die von uns untersuchten Narkoseformen Flunitrazepam-Ketamin und Flunitrazepam-Fentanyl sind als Weiterentwicklung der Ataranalgesie (DE CASTRO) sog. "Kombinationsnarkosen", deren theoretische Entwicklung schon 1926 begann, also noch bevor mit Hexobarbital das erste klinisch brauchbare intravenöse Narkosemittel (durch WEESE und SCHARPF, 1932) eingeführt wurde. In jenem Jahr hatte LUNDY den Begriff "balanced anaesthesia" vorgestellt. Er fand, daß eine gute Narkose sich aus 3 Komponenten zusammensetze, nämlich Bewußtlosigkeit, Analgesie und Relaxation, von denen jede einzelne durch unterschiedliche Pharmaka zustande kommen könnte.

Realisiert wurde diese Konzeption einer differenzierten Allgemeinanaesthesie von LABORIT und HUGUENARD, die 1954 den "cocktail lytique" - ein Gemisch eines Tranquilizers (Chlorpromazin), eines Antihistaminicums (Promethazin), eines Analgeticums (Pethidin) und N_2O/O_2 - beschrieben, und vor allem von DE CASTRO und MUNDELEER, die 1959 die Neuroleptanalgesie einführten. Durch den Zusatz von Muskelrelaxantien, von Analgetika und von zentral dämpfend wirkenden Pharmaka konnte die Menge des eigentlichen Narkotikums erheblich vermindert werden, so daß die allgemeine Toxizität wesentlich reduziert wurde, und an die Stelle der tiefen Bewußtlosigkeit des Patienten ein Zustand psychischer Indifferenz und motorischer Ruhe trat (HENSCHEL, 1966).

Die bis dahin angewandte "Mononarkose" war mit beträchtlichen Gefahren verbunden, weil auch die nach Hexobarbital auf den Markt gebrachten Barbiturate sowie Äther und Chloroform in der für längere Eingriffe notwendigen hohen

Dosierung u.a. zu starken Depressionen des kardiovasculären und respiratorischen Systems führen (DOENICKE, 1975; GÜNZLER und PRINZLER, 1973; MULDER 1972).

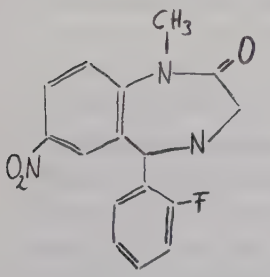
Weitere Fortschritte ergab die Entwicklung barbitursäurefreier Präparate wie Propanidid und Ketamine, die sowohl als Mononarkotika als auch in Kombinationsnarkosen erprobt wurden. Auf diese Weise wurde (und wird immer noch) versucht, sowohl die einzelnen Komponenten der Neuroleptanalgesie zu verbessern als auch durch Abwandlung der klassischen NLA neue Kombinationsnarkosen zu schaffen mit der Tendenz, sowohl bei den Barbituraten als auch bei der NLA eine Dosisreduzierung zu erreichen.

2. Eigenschaften der Komponenten

Die einzelnen Komponenten der Flunitrazepam-Ketamin- bzw. Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie sind:

a) zur Narkoseeinleitung

Flunitrazepam = Rohypnol (Roche) = Ro-54200



nach HAEFELY et al. (1976) das wirksamste der bisher bekannten Benzodiazepinderivate. Die Benzodiazepine sind ihrer Wirkung nach Ataraktika und haben beruhigenden, entspannenden und schlafanstoßenden Effekt (sehr gute Sedierung) bei vegetativer Stabilisierung. In höherer Dosierung zeigen sie eine gewisse muskelerschlaffende Wirkung (JUST, 1972).

Flunitrazepam besitzt hypnotisch-amnestische, ataraktische und antikonvulsive Eigenschaften (DE CASTRO, 1972; HAEFELY et al., 1976; STUMPF et al., 1975; VONTIN et al., 1976). Seine Beeinflussung der Kreislaufparameter (Absinken des Blutdruckes, Minderung der Herzfrequenz etc.)

sind nach den Erfahrungen von HALDEMANN et al. (1976), KURKA (1974), URDINOVIC (1976) und VONTIN et al. (1976) sehr gering, desgleichen seine Wirkung auf die Atmung (DIECKMANN, 1976; KURKA, 1974; URDINOVIC, 1976, fanden eine nur mäßige Atemdepression, BENKE et al., 1975, berichteten über zyklische Hypo- Hyperventilationen).

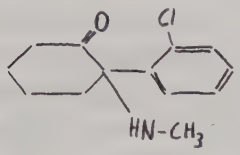
Flunitrazepam ist weitgehend frei von toxischen Nebenwirkungen (KURKA, 1974), seine Dosis-Wirkungsgerade zeigt einen flachen Verlauf (STUMPF et al., 1975), wodurch allerdings die Beurteilung der Sicherheit des Pharmakons erschwert wird: einerseits nimmt bei gegebener therapeutischer Breite $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$ - d.i. der Abstand zwischen toxischer bzw. letaler Dosis und wirksamer Dosis, jeweils bei 50% der behandelten Individuen - mit minderer Steilheit der Dosis - Wirkungsgeraden die Wahrscheinlichkeit der Überschneidung wirksamer und toxischer Dosen zu (z.B. wenn die LD_{50} kleiner ist als die ED_{100}), andererseits können Pharmaka mit flacher Dosis-Wirkungsgeraden in klinischen Dosen innerhalb eines großen Bereiches appliziert werden, da (nicht zu verhindernde) Blutspiegelschwankungen nur relativ geringe Wirkungsunterschiede nach sich ziehen (STUMPF et al., 1975).

Die allgemein durch Benzodiazepine verursachte "Narkosepotenzierung", d.h. die Verstärkung der Wirkung aller in der Anaesthesie gebräuchlichen Analgetika, Sedativa und Neuroleptika, ist bei Flunitrazepam besonders stark ausgeprägt (KURKA, 1976; STUMPF et al., 1975) so daß die Dosis der neben Flunitrazepam verwendeten Narkotika oder Analgetika reduziert werden kann.

Die durchschnittliche Gesamtdosis von Flunitrazepam wird international mit 0.5 - 4 mg pro Patient angegeben (KURKA, 1976) wobei sich der Dosisbedarf des Patienten nicht nach seinem Körpergewicht, sondern nach seiner Vigilität richtet (Diskussionsbeiträge von ALDER und MARTI beim Rohypnol-Symposium, Basel, 1975).

b) als zentrales Analgeticum und Neurolepticum

Ketamine (= Ketanest, Ketalar)



Charakteristisch für das Phencyclidinderivat Ketamine sind seine "dissociative Anaesthesie", d.h. komplette Analgesie, verbunden mit nur oberflächlichem Schlaf (CORSSEN et al., 1969; KLOSE und PETER, 1973; KREUSCHER, 1972; LANGREHR et al., 1967) und sein stimulierender Effekt auf das Herz- und Kreislaufsystem; Ketamin nimmt deshalb eine Sonderstellung unter den heute zur Verfügung stehenden Anaesthetika ein (KLOSE und PETER, 1973). Im Gegensatz zu TREESE (1973), der nach einer effektiven Narkosedosis von 0.5 mg/KgKörpergewicht Ketamine eine arterielle Blutdrucksenkung infolge negativ inotroper und chronotroper Wirkung fand, berichten GÜNZLER und PRINZLER (1973), KREBS und KERSTING (1972), KREUSCHER und GAUCH (1967), LANGREHR et al. (1967), MONTEL et al. (1973), SCHUMACHER et al. (1974) und andere von ansteigenden systolischen und diastolischen Blutdrücken sowie erhöhter Herzfrequenz nach durchschnittlich 2 mg/Kg KG Ketamin . Als Ursachen werden neben einer direkten katecholaminähnlichen Wirkung des Ketamine auf adrenerge Receptoren der Peripherie (PETER et al., 1969) auch anticholinergische, parasympathicolytische Effekte (HENSEL, 1972; KREBS und KERSTING, 1972) von Ketamin diskutiert.

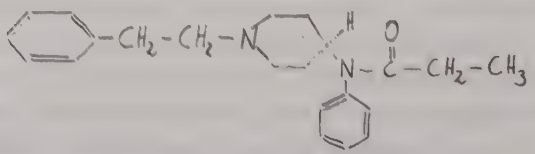
Die Atemfunktion wird durch Ketamine nicht wesentlich beeinflußt (KLOSE und PETER, 1973; KREUSCHER, 1972; LANGREHR et al., 1967; PODLESCH und ZINDLER, 1967; SZAPPANYOS et al., 1969).

Bemerkenswert ist weiterhin die fast fehlende Toxizität (CORSSEN et al. 1969; CRUSIUS, 1971; LANGREHR et al., 1967) und große Sicherheitsbreite (CRUSIUS, 1971;

LANGREHR et al., 1967; PODLESCH und ZINDLER, 1967) von Ketamine; Mc CARTHY et al. (1965) fanden bei Versuchen an Affen für Ketamin eine therapeutische Breite $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$ von $\frac{49}{3}$ mg/kg entspr. 16 (zum Vergleich: für Pentobarbital $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$ =3,3). Aber auch unangenehme Begleiterscheinungen des Ketamine wie psychomimetische Effekte in der Aufwachphase (CORSSEN et al., 1969; CRUSIUS, 1971; PODLESCH und ZINDLER, 1967) und klonische Zuckungen von Muskelgruppen an den Extremitäten (PODLESCH u. ZINDLER, 1967) werden beschrieben. Die Dosisangaben sind unterschiedlich, nach LANGREHR et al. (1967) werden Einzeldosen von 0.5 - 6.0 mg/kg Körpergewicht Ketamin verabreicht, die klinisch übliche durchschnittliche Dosierung ist nach KREUSCHER (1972) 2 mg/kg KG i.v.

c) als zentrales Analgeticum

Fentanyl



Der Pethidinabkömmling Fentanyl ist das stärkste aller bisher im Handel befindlichen zentralen Analgetika (HENSCHEL, 1966 u. 1972; SOEHRING und FRAHM, 1972). Seine Wirkung entspricht der von Morphin, nur wird sein analgetischer Effekt mit ca. dem 250fachen von Morphin angegeben (SOEHRING und FRAHM, 1972). Der sedierende Effekt ist gering. Als Analgeticum mit der zur Zeit schnellsten und flüchtigsten Wirkung ist es sehr gut steuerbar (HENSCHEL, 1966 u. 1972). Nach MULDER (1972) ist Fentanyl ein starkes Parasympathikomimeticum und verursacht Bradykardie, die mit Atropin aufgehoben werden kann. FREYE (1975) fand nach hoher Dosierung einen Blutdruckanstieg.

Die Wirkung von Fentanyl auf die Atmung wird unterschiedlich beurteilt: während bei geringen Dosen Fentanyls von zentraler Atemdepression bis zu 26% (RITZOW, 1973) bzw. einem Minimum an Atemdepression (HENSCHEL, 1966) berichtet wird, treten nach Fentanyl in hoher Dosierung, vor allem bei nur geringfügiger Überdosierung, schwere Atemdepressionen auf, die eine kontrollierte Beatmung während der Narkose erforderlich machen (FREYE, 1975; MULDER, 1972; SOEHRING und FRAHM, 1972).

Die Literaturangaben zur effektiven Gesamtdosis von Fentanyl streuen von 0.1 - 1.0 mg pro Narkose (HENSCHEL 1966 u. 1972; MULDER, 1972; RITZOW, 1973).

d) als leicht steuerbares Basisnarkoticum
ein N_2O/O_2 - Gemisch im Verhältnis 3:1,5 l/min.
Lachgas ist das am meisten angewandte Inhalationsnarkoticum. Es zeichnet sich durch starke analgetische Wirkung aus, reizt weder die Schleimhaut des Respirationstraktes, noch hemmt es nennenswert die Atmung. Der kardiodepressive Effekt ist gering (SCHUH, 1975).

Allerdings ist seine narkotische Wirkung minimal, so daß zur Erzielung einer Vollnarkose bei Vermeidung von Hypoxie die Anwendung zusätzlicher zentral dämpfender Pharmaka notwendig ist (STUMPF et al., 1975).

e) Die Muskelrelaxantien, die verwendet wurden, sind Succinylcholin, Flaxedil und Pancuronium.

3. Flunitrazepam, Ketamin und Fentanyl in Kombinationsnarkosen

Die von uns untersuchten Kombinationsnarkosen sind Formen der Ataranalgesie. Der Name "Ataranalgesie" stammt von DU CAILAR und DE CASTRO und ist abgeleitet von Ataraktika, ein griechischer Name für Beruhigungsmittel. Im einzelnen handelt es sich immer um die Kombination eines Ataraktikums

mit einem Analgeticum (VONTIN, 1975a).

Nach den Erfahrungen von RIZZI (Diskussionsbeitrag Symposium 1976) und URDINOVIC (1976) hat sich die Kombination Flunitrazepam-Pentazocin am besten bewährt. NICOLAU (1976) nennt die Kombination Flunitrazepam-Enfluran eine "Anaesthesiemethode der Zukunft".

DE CASTRO (1972), KURKA (1976) und VONTIN et al. (1976) empfehlen die Kombination Flunitrazepam-Ketamin. VONTIN et al. (1976) fanden beim Vergleich von Flunitrazepam-Fentanyl, Flunitrazepam-Pentazocin und Flunitrazepam-Ketamin die geringsten Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt nach Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie. Während KURKA (1976) berichtet, daß bei dieser Kombination der initiale Blutdruckanstieg nach Ketamine nur leicht gedämpft wird, kommt es nach DE CASTRO (1972) und VONTIN et al. (1976) zu keinen bzw. minimalen Veränderungen im kardiovaskulären System. Ein großer Sicherheitsbereich und mit Ausnahme der Myasthenie keine spezifischen Kontraindikationen (DE CASTRO, 1972) sprechen ebenfalls für die Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie, zumal die psychotropen Nebenwirkungen von Ketamin als Mononarkoticum durch Flunitrazepam unterdrückt werden (DE CASTRO, 1972; KURKA, 1976; VONTIN et al., 1976). Einen großen Vorteil sehen DE CASTRO (1972) und KURKA (1976) auch in der Fähigkeit von Flunitrazepam zur Narkosepotenzierung, wodurch die Dosierung von Ketamin deutlich unter 1 mg/kg Körpergewicht gesenkt werden kann.

DE CASTRO (1972) gibt eine Einleitungsdosis von 2 mg Flunitrazepam und 3 mg/kg Ketamin oder 1 mg Fentanyl an, wobei nach 1 - 2 Stunden 1 mg/kg KG Ketamin oder 0,5 mg Fentanyl nachinjiziert werden können. Dagegen ist bei VONTIN et al. (1976) die Einleitungsdosis für Flunitrazepam 0.5 - 2 mg und für Ketamin 0.5 - 1 mg/kg KG, bei nachlassender Analgesie wird Ketamin 0.5 - 1 mg/kg Körpergewicht nachinjiziert.

III. Die Regulation des Lipidstoffwechsels

Das Fettgewebe besteht zu 80-90% aus Lipiden, der Rest ist Wasser und Trockensubstanz, vorwiegend Proteine. Etwa 90-99% der Lipide werden aus Triglyceriden (TG), d.h. dreifach mit Fettsäuren verestertem Glycerin, gebildet. Andere Lipide, wie die unveresterten Fettsäuren (UFS), Mono- und Diglyceride, Cholesterin und Phospholipide, stellen Zwischenprodukte des TG-Stoffwechsels oder Strukturelemente verschiedener Membranen dar (ADRIANI, 1962; BRECH et al., 1967).

Der Stoffwechsel des Fettgewebes besteht in Speicherung und Lipogenese auf der einen Seite, Lipolyse auf der anderen. Seine Bedeutung liegt in der Speicherung und - wenn nötig - unverzüglichen Bereitstellung von Energie in Form von Fettsäuren, die als Brennstoffe dienen. Die anderen Substanzen, die als Versorgungsquelle in den Geweben direkt mobilisiert werden können (Glucose, Aminosäuren u.a.) spielen nach BIEBUYCK (1973) eine quantitativ geringe Rolle.

Die Energiespeicherung erfolgt in erster Linie in Form von Triglyceriden, die sowohl exogen zugeführt als auch endogen gebildet sein können.

Für die endogene Synthese von Triglyceriden benötigt die Fettzelle neben aktivierten Fettsäuren α-Glycerophosphat aus dem Glucoseabbau. Die Tagesproduktion endogener TG beträgt bei Stoffwechselgesunden etwa 20 g (KUEMMERLE et al., 1976).

Die spontane oder hormonell induzierte Spaltung der TG in der Fettgewebszelle (Lipolyse) führt zur Bildung von UFS und Glycerin; sie ist eine Voraussetzung für die Entspeicherung (intakte TG-Moleküle werden nicht vom Fettgewebe abgegeben). Von den freigesetzten UFS wird ein Teil an den Fettdepots sofort wieder zu TG zurückverestert. Die übrigen Fettsäuren verlassen die Fettzelle und gelangen mit dem

Blut an die fettsäureverwertenden Organe (Muskulatur, Herz und Leber). Der Anteil der Fettsäuren, der dort nicht metabolisiert wird, wird in der Leber wiederum teilweise zu TG resynthetisiert und in einer energieverbrauchenden Reaktion an Proteine gekoppelt, welche als Lipoproteine ins Blut gelangen. Die in den Serumlipoproteinen enthaltenen TG können intravasal oder im Fettgewebe gespalten werden, wobei die UFS in den Fettzellen wieder verestert und in das Depotfett aufgenommen werden können. Damit ist der sogenannte Triglyceridezyklus geschlossen, welcher sich normalerweise in einem dynamischen Gleichgewicht befindet (RUDOLPH, BARTOSCHEK et al., 1972).

Die Aktivierung der Lipolyse ist nach BRECH et al. (1967) ein enzymatischer Vorgang, der keine Energie verbraucht und von mikrosomalen Gewebslipasen katalysiert wird, die sich in Funktion und Substratspezifität unterscheiden. Die hormonsensitiven Triglyceridlipasen befinden sich in einem dynamischen Gleichgewicht zwischen inaktiver und aktiver Form, das durch Konzentrationserhöhung von 3', 5'- Adenosin-monophosphat ("cyclisches AMP") zur aktiven Seite hin verschoben wird (HAVEL, 1968; RIZACK, 1964). Nach BÖHLE et al.(1966), BRECH et al. (1967), EGGSTEIN (1972) und HAVEL (1968) entsteht der "second messenger" cyclo-AMP aus ATP unter der katalytischen Wirkung des Enzymsystems Adenylcyclase, das in allen Körperzellmembranen mit Ausnahme des Erythrocyten vorkommt (EGGSTEIN, 1972). Das Adenylcyclase-System wird durch verschiedene Hormone (s.u.) aktiviert bzw. gehemmt.

Die bei der enzymatischen Hydrolyse aus TG entstandenen Diglyceride werden von einem anderen Enzymsystem ("Monoglyceridlipase") gespalten, das nicht hormonsensitiv ist. Da die Aktivität dieser Monoglyceridlipase etwa 30mal größer ist als diejenige der TG-Lipase, hängt die Geschwindigkeit, mit der TG zu Glycerin und drei Fettsäuren gespalten werden, ausschließlich von der Menge anfallender Partialglyceride und damit vom Aktivitätszustand der hormonsensitiven TG-

Lipase ab. (BÖHLE et al., 1966; BRECH et al., 1967).

Die Regulation des TG-Stoffwechsels erfolgt durch das Zusammenspiel nutritiver, hormoneller und nervöser Faktoren. Die Wirkung der ersten Faktoren beruht neben der exogenen TG-Zufuhr hauptsächlich auf der Verfügbarkeit von Glucose für den Stoffwechsel der Fettzelle; ist diese gering, so kommt es zu einer verstärkten Freisetzung von UFS, ist sie hoch, so resultiert eine Hemmung der Fettsäuremobilisation, vorwiegend durch eine erhöhte Wiederveresterung infolge vermehrter Bildung von ∝-Glycerophosphat aus dem Glucoseabbau (SCHLIERF und KAHLKE, 1973).

Bei der hormonellen Regulation der Lipogenese spielt vor allem das blutzuckersenkende Insulin eine große Rolle: es erhöht die Permeabilität der Zellmembranen für Glucose und steigert somit im Fettgewebe die intracelluläre Wiederveresterungsrate der Fettsäuren. Eine glucoseunabhängige Hemmung der Lipolyse bewirkt das Insulin durch Hemmung der Adenylcyclase und Aktivierung des Enzyms Phosphodiesterase, das durch Überführung von 3', 5'-AMP in 5-AMP den cyclo-AMP-Spiegel senkt (EGGSTEIN, 1972). Letztere Wirkung verhindert beim Gesunden eine zügellose Fettmobilisierung im Nüchternzustand und damit die Entstehung einer Ketoazidose, wie sie beim absoluten Insulinmangel des dekompensierten Diabetes auftritt.

Antilipolytisch wirken weiterhin die Prostaglandine (BÖHLE et al., 1966) durch gesteigerte Reveresterung der Fettsäuren oder Hemmung der Bildung von 3', 5'-AMP, einige Nucleotide,sowie die Metabolite Lactat, Pyruvat und Ketonkörper.

Lipolytische Eigenschaften besitzen die Katecholamine, ACTH, Glucagon, die Glucocorticoide, Wachstumshormon, Schilddrüsenhormon, Vasopressin und einige weitere hypophysäre Polypeptide. Der Wirkungsmechanismus dieser Hormone besteht nach BÖHLE et al. (1966), MENG (1972) und TESCHKE et al.(1972)

in der Aktivierung der TG-Lipase, wobei die Katecholamine, ACTH und Glucagon quantitativ am bedeutendsten sind und ihre Angriffspunkte an der Adenylcyclase haben. Dagegen besitzen die anderen erwähnten Hormone selbst keinen oder nur geringen lipolytischen Effekt, verstärken aber z.T. die adrenergische Lipolyse bzw. bewirken eine Überempfindlichkeit des Fettgewebes gegenüber Adrenalin (BRECH et al., 1967).

Neben ihrer direkten lipolytischen Wirkung auf die Fettzelle haben die Katecholamine einen indirekten Effekt als Transmittersubstanzen autonomer Nervenimpulse. Das reichlich mit autonomen Nervenendigungen ausgestattete Fettgewebe reagiert auf direkte nervale Stimulierung mit Freigabe von Fettsäuren innerhalb weniger Minuten (BRECH et al., 1967; HAVEL, 1968; MENG, 1972; ROSELL, 1966). Die Mobilisation von Fett und die Hemmung der Insulinsekretion, die durch erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems hervorgerufen werden, scheinen den rasch wirkenden Teil der neurohormonellen Antwort auf Stress darzustellen, welcher den Bedarf an Substrat und oxidativem Stoffwechsel steigert. Es schließen sich ähnliche Wirkungen des Wachstumshormons und des ACTH unterstützend an (HAVEL, 1968). Als Streß-Initiatoren kommen nach MENG (1972) viele Bedingungen, wirkende Kräfte und Faktoren in Betracht: Hunger, Trauma, Infektion, Schock, Hämorrhagie, Krankheit, extreme Außentemperaturänderungen, Anoxie und bestimmte Drogen.

Die Bedeutung der freigesetzten UFS erklärt sich in der Tatsache, daß 50-70% des gesamten Sauerstoffverbrauches der direkten FS-Oxydation zuzuschreiben sind (BRECH et al., 1967; COOPERMAN, 1970). Sie dienen demnach in gleichem Maße der Energiebereitstellung wie der Blutzucker mit dem Unterschied, daß bei normaler und kohlenhydratreicher Ernährung die Glucoseutilisation vorrangig ist. Erst der Mangel an Kohlenhydraten führt jene Mechanismen ins Feld, die die Ökonomie des Körpers auf seine Fettreserven umstellen, um genügend Glucose für Gewebe wie das ZNS und das Nierenmark zu reservieren,

die an die stete Verfügbarkeit von Glucose gebunden sind. Auch werden vor allem erhöhte Energiebedürfnisse durch die Verbrennung von FS bestritten, wodurch verhindert wird, daß die relativ geringen Vorräte an Glykogen und Glucose bei plötzlichem Überbedarf an Brennstoffen erschöpfen und damit eine Bedrohung für das glucoseabhängige ZNS darstellen (BRECH et al., 1967). Um bei der stark wechselnden Versorgungslage des Organismus eine gewisse Stabilität der Blutspiegel von Glucose und UFS zu gewährleisten, sind spezielle Wechselwirkungen zwischen diesen beiden Substanzen notwendig, für die RANDLE et al. (1963) die Bezeichnung Glucose-Fettsäure-Cyclus vorgeschlagen haben. Danach blockieren die UFS die Aufnahme von Glucose in die Zelle und haben einen ähnlichen Effekt auf die Glykolyse und Phosphorylierung der Glucose, die sich schon in der Zelle befindet. Das führt zu einer Erhöhung der Spiegel von Blutzucker und (anschließend) von Insulin, schließlich zur Erhöhung der Glucoseaufnahme durch die Fettzelle. Erhöhte Verfügbarkeit von Glucose begünstigt wiederum die Wiederveresterung von UFS, ihre Mobilisation wird gehemmt, der Blutspiegel sinkt.

Die UFS bilden mit einer Konzentration von 0.3 bis 0.7 mval/l entsprechend 8-20 mg/100 ml zwar die mengenmäßig kleinste Lipidfraktion des Serums, weisen jedoch mit einer Halbwertszeit von 2 bis 4 min. den größten Umsatz aller Serumlipide, nämlich etwa 160 g/Tag, auf (BRECH et al., 1967; SCHLIERF und KAHLKE, 1972 u. 1973). Sie stammen entweder aus dem Nahrungsfett oder werden aus anderen Nahrungsbestandteilen, besonders Kohlenhydraten, synthetisiert. Grundbaustein der FS-Synthese ist die aktivierte Essigsäure (Acetyl-CoA), die auch Produkt der Glykolyse und des FS-Abbaues ist und somit einen zentralen Verknüpfungspunkt des Lipid-und Kohlenhydratstoffwechsels darstellt.

Bei der Kontrolle der Fettsäuresynthese spielen nutritive und hormonelle Faktoren eine Rolle: bei fettreicher Ernährung, Hungerzuständen und Diabetes mellitus ist die Aktivi-

tät der FS-synthetisierenden Enzyme stark reduziert, die Zufuhr von Kohlenhydraten sowie Injektion von Insulin führen zu einer Steigerung der FS-Synthese.

Insulin stimuliert die Verwertung von Glucose in verschiedenen Richtungen: die Glykolyse unter Bildung von Pyruvat und Acetyl-CoA, den Pentosezyklus, wodurch NADPH gewonnen wird, das ein Coenzym der FS-Synthese ist, und die Bildung von α-Glycero-Phosphat, das zur Synthese von TG im Fettgewebe notwendig ist (BRECH et al., 1967). Außerdem führen langkettige Acyl-CoA-Ester als Bausteine der FS-Synthese zu einer Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase und damit der FS-Synthese im Sinne eines negativen "feed back"-Mechanismus.

Die ins Blut abgegebenen UFS werden, seien sie exogenen oder endogenen Ursprungs, lose an Albumin gebunden zu ihrem Bestimmungsort transportiert, der sich nach dem Energiebedarf des Körpers richtet; d.h. sie werden entweder in den Speichern des Fettgewebes oder in aktiven, energiebedürftigen Geweben deponiert. In den Mitochondrien der letzteren können sie dann zu CO_2 und H_2O oxydiert werden. Die Aufnahme der UFS in die Gewebe ist abhängig von ihrem Plasmaspiegel und dem Durchblutungsgrad der verschiedenen Aufnahmeorgane (HAVEL, 1968; MENG, 1972). McELROY et al. (1960) konnten in Versuchen an Hunden zeigen, daß hohe UFS-Konzentrationen in der Pfortader eine erhöhte Aufnahme dieses Metaboliten durch die Leber verursachen.

Übersteigt bei erhöhter UFS-Mobilisierung der Zustrom den aktuellen Bedarf, so muß entweder die Oxydation der FS in den Geweben erhöht werden, oder FS werden als TG abgelagert. In der Leber stehen als weitere Alternativen offen:
- Oxydation zu Ketonkörpern
- Veresterung zu TG und Inkorporation in Lipoproteine, die ins Plasma zurücktransportiert werden können
- Veresterung mit Cholesterin oder zu Phospholipiden als

Strukturelemente der Lipoproteine und verschiedener Membranen (BRECH et al., 1967; HAVEL, 1968).
Wird dabei die Kapazität der Leber für diese Vorgänge überschritten, so entsteht durch TG-Akkumulation eine Fettleber.

Weitere Folgen von Zuständen mit erhöhtem UFS-Spiegel, sog. Hyperlipazidämien, sind Ketoacidose durch vermehrte Fettverbrennung mit Ketogenese, diskutiert werden außerdem eine Verringerung der Glucosetoleranz, Entwicklung einer Insulinresistenz und vermehrte Gerinnbarkeit des Blutes (BRECH et al., 1967; SCHLIERF und KAHLKE, 1973). Diese Hyperlipazidämien sind physiologisch, wenn sie infolge körperlicher Tätigkeit, Fastens und unter allgemeinem Streß auftreten, pathologisch bspw. bei Insulinmangeldiabetes und Schilddrüsenüberfunktion.

Daß es sich bei dem adrenalinbedingten UFS-Anstieg um eine FS-Mobilisierung und nicht um bloße Hemmung der FS-Veresterung handelt, geht aus dem gleichzeitigen Anstieg des Glycerinspiegels hervor (BRECH et al., 1967). Zum quantitativen Erfassen der Fettmobilisierung ist nach BRECH et al. (1967), HAVEL (1968), sowie SCHLIERF und KAHLKE (1973) die Bestimmung des freien Glycerins ein genauerer Maßstab als die der UFS, da die UFS zum Teil sofort wieder verestert werden, ohne erst in das Plasma oder umgebende Medium zu gelangen. Außerdem kann unter den Bedingungen einer gesteigerten Durchblutung eine erhöhte Mobilisierung durch erhöhte Aufnahme in die Gewebe verschleiert werden. Im Gegensatz hierzu kann freies Glycerin vom Fettgewebe nur begrenzt weiterverwertet werden, da die Glycerokinase, die zur Wiederveresterung des Glycerins notwendig ist, im Fettgewebe nicht nachweisbar ist. So verläßt das Glycerin das Blut hauptsächlich in der Leber, so daß auch erhöhter Blutzufluß zu den Geweben die Entfernung von Glycerin aus dem Blut nicht stark beeinflussen kann.

Neben ihrer Bedeutung als Index für das Ausmaß der Lipolyse hat die Bestimmung des UFS-Serumspiegels nach RUDOLPH, BARTOSCHEK et al. (1972) diagnostisch-therapeutische Bedeutung für die Diabetes-Forschung. Eine Erhöhung der UFS tritt nämlich bereits in der latenten oder sogar in der prädiabetischen Phase auf.

Eine weitere wichtige Blutlipidfraktion neben den bereits erwähnten TG und UFS ist das Cholesterin, das als ungesättigter Alkohol sowohl in freier als auch veresterter Form vorkommt. Alle Gewebe enthalten kleine Mengen Cholesterins,doch das Gehirn und die Nebennieren sind daran bezüglich ihres Gesamtgewichtes am reichsten (ADRIANI, 1962). Nur 10% des gesamten Cholesterins des menschlichen Organismus finden sich im Blut, davon ist etwa ein Drittel frei, zwei Drittel sind verestert mit Fettsäuren (DIEM et al., 1975; SCHLIERF und KAHLKE, 1972 u. 1973; ZÖLLNER, 1959). Das Verhältnis des veresterten zum Gesamtcholesterin (Esterquotient) ist im Serum außerordentlich konstant, was für diagnostische Zwecke ausgenützt wird: die Cholesterinester werden im Plasma durch ein Leberenzym gebildet, dessen niedrige Aktivität bei Lebererkrankungen zur Verschiebung des Quotienten Estercholesterin-freies Cholesterin zugunsten des letzteren ("Estersturz") beiträgt (SCHLIERF und KAHLKE, 1973).

Daneben hat die Cholesterin-Bestimmung eine prophylaktische Bedeutung: das Risiko für das Auftreten von Koronarerkrankungen steigt mit der Höhe des Serumcholesterinspiegels und ist bei Personen mit Werten über 260 mg/100 ml 3mal so groß wie für solche mit einem Cholesterinspiegel unter 200mg/100 ml.

Das Steranskelett des Cholesterins stellt die Ausgangsform für die Synthese von Steroidhormon (NNR-Hormone, Sexualhormone) und Gallensäuren dar, als struktureller Bestandteil von Zellen und Geweben sowie als Bestandteil der Lipoproteine kommt ihm weitere überragende Bedeutung zu.

Die "Normalwerte" des Gesamtcholesterins im Serum wurden

von SCHÖNBECK et al. (1970) an 85 nüchternen Kontrollpersonen unter Ausschluß aller Ursachen, die zu erhöhten Werten führen können, untersucht und mit 120 bis 252 mg%, entsprechend einem Mittelwert von 186 mg%, angegeben.
Dabei ist nach DIEM et al. (1975) und ZÖLLNER (1959) der Cholesteringehalt von verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Ernährung und körperlicher Aktivität abhängig.Von den exogenen Einflüssen auf den Serumcholesterinspiegel spielen neben dem Cholesteringehalt der Nahrung der Fettgehalt und die Fettzusammensetzung der Kost eine große Rolle. So wird der Spiegel gesenkt durch Ersatz tierischer durch pflanzliche Fette wegen des größeren Anteils an hochungesättigten Fettsäuren.
Der Einfluß der Nahrungskohlenhydrate auf den Cholesterinspiegel ist bei Normalpersonen nur gering.

Die endogene Cholesterinsynthese findet zu ca. 97% in Leber, Darmtrakt und Haut statt, wobei die hepatische Cholesterinsynthese (500 bis 1000 mg/Tag bei einem täglichen Umsatz von etwa 500 bis 1500 mg) der Kontrolle durch einen Rückkopplungsmechanismus unterliegt und durch Nahrungscholesterin gehemmt wird. Weitere Kompensationsmöglichkeiten für vermehrte Zufuhr von Cholesterin in der Nahrung sind begrenzte Resorptionskapazität im Darm und gesteigerter Abbau und Ausscheidung in der Leber durch die Galle (KUEMMERLE et al., 1976; SCHLIERF und KAHLKE, 1973). Das führt dazu, daß selbst bei Zufuhr großer Mengen exogenen Cholesterins nur maximal 40% des in der Zirkulation befindlichen Cholesterins der Nahrung entstammen und etwa 60% der endogenen Synthese.

Hunger und Traumen bewirken ein Absinken des Cholesterinspiegels (FEIGL, 1921; HELLER et al., 1967; MENG, 1972), Hormone (z.B Schilddrüsenhormon) und Medikamente wie Nikotinsäure führen nach SCHLIERF und KAHLKE (1973) zu einer Steigerung des Abbaus oder der Ausscheidung von Cholesterin,bei Insulinmangel wurden aufgrund gesteigerter Cholesterinbiosynthese erhöhte Blutspiegel gefunden. Nach Cortison war

bei Untersuchungen von ADLERSBERG et al. (1950) der Cholesterinspiegel erhöht (auf die hormonelle Beeinflussung wird im Kapitel Diskussion näher eingegangen).

Endogene Cholesterinsynthese und Resorption von Nahrungscholesterin führen zur Entstehung eines Cholesterinpools von etwa 140 g beim Erwachsenen, davon ca. 15 g austauschbar in Leber, Erythrozyten und Plasma (SCHLIERF und KAHLKE, 1973).

Da das Cholesterin wie die anderen Plasmalipide wasserunlöslich ist, bedarf es einer besonderen Transportform im Blut. Diese Transportform sind in der Hauptsache die ß-Lipoproteide, zum Teil auch die Chylomikronen.

Lipoproteide sind Komplexe aus Lipiden und Proteinen. Sie haben ihren Ursprung vorwiegend in der Leber, die zu ihrer Bildung Lipide (TG, Cholesterin und Cholesterinester sowie Phospholipide) in wechselnden Mengenverhältnissen an Apoproteine bindet. Die Lipide werden dabei aus dem Blut aufgenommen oder von der Leber neu gebildet (KUEMMERLE et al., 1976). Die Lipoproteide werden je nach Zusammensetzung, Dichte und Teilchengröße in 4 Gruppen unterteilt, in die sie sich durch Ultrazentrifugation und Elektrophorese teilen lassen: α-("high-density"= HDL), ß-("low-density"= LDL), prä-ß-(= α_2, "very-low-density"= VLDL) Lipoproteide und Chylomikronen (SCHLIERF und KAHLKE, 1973).

Die von uns untersuchten ß-Lipoproteide enthalten beim gesunden Menschen im Nüchternzustand alle Plasmalipide, die nicht in der α-Fraktion transportiert werden und sind mit 45% die cholesterinreichsten Lipoproteide. Infolgedessen ändert sich ihre Blutkonzentration gleichsinnig mit der des Cholesterins (näheres zur Regulation im Kapitel Diskussion). SCHÖNBECK et al. (1970) geben die Normalwerte für die ß-Lipoproteide mit 173-457 mg%, entsprechend einem Mittelwert von 315 mg%, an.

Die Bestimmung der Lipoproteide ist zur Diagnose und Differentialdiagnose verschiedener Krankheitsbilder - insbesondere bei Lebererkrankungen - von Bedeutung (PRELLWITZ und KÖTTGEN, 1969; SCHETTLER, 1963). Durch elektrophoretische Trennung der Lipoproteide entsteht ein Lipoproteidmuster, das bei bestimmten Erkrankungen mit Lipidstoffwechselstörung durch Vermehrung einer oder mehrerer der beschriebenen Lipoproteidfraktionen ausgezeichnet ist (SCHLIERF und KAHLKE, 1973).

An den Anfang der Untersuchungen von Lipidstoffwechselparametern stellt man gewöhnlich die Bestimmung der Gesamtlipide, die sich nach SCHÖNBECK et al. (1970) als Suchtest eignet, mit dem sich ein grober Fettstatus aufstellen läßt. Wegen ihrer heterogenen Zusammensetzung (der Begriff "Lipide" umfaßt die TG, UFS und die fettähnlichen Stoffe wie Phospholipide und Sterine) sind die Plasmalipide auch im Nüchternzustand großen Schwankungen unterworfen, wobei nach RAPOPORT (1966) der Organismus i.a. die Tendenz zeigt, enge quantitative Relationen zwischen den drei Hauptgruppen der Plasmalipide, den TG, den Phospholipiden und den Cholesterinestern, aufrechtzuerhalten. RUDOLPH, BARTOSCHEK et al. (1972) verweisen auf andere Autoren, die selbst ihre Bedeutung als Suchtest einschränken mit dem Hinweis, daß die pathologische Erhöhung einer oder mehrerer Lipidfraktionen in der Streuung der Normalwerte untergehen kann. Die Normalwerte der Gesamtlipide wurden von SCHÖNBECK et al. (1970) mit 333 bis 681 mg% angegeben, was einem Mittelwert von 517 mg% entspricht.

Neben den oben beschriebenen Lipidstoffwechselparametern bestimmten wir mit dem Adenosintriphosphat (ATP) einen Parameter des Energiestoffwechsels. Das ATP bildet zusammen mit dem ADP und dem AMP das Adenylsäuresystem, das von größter Bedeutung im Zwischenstoffwechsel ist.
Es wirkt als energiereiche Verbindung bei einer Vielzahl von Stoffwechselreaktionen mit, wobei es entweder durch Übertragung von Phosphat auf ein Stoffwechselzwischenprodukt dieses

aktiviert (wie z.B. beim Auf- und Abbau von Aminosäuren, Nucleotiden und Fettsäuren) oder durch Abspaltung eines Phosphatrestes Energie freisetzt, mit der andere chemische Reaktionen wie Muskelkontraktion und Ionentransport ermöglicht werden.

Die Produktion des ATP geschieht vor allem in der Atmungskette, die die gemeinsame Abbauendstrecke aller Hauptnahrungsmittel (Kohlenhydrate, Fette und Proteine) darstellt. Von der hier freiwerdenden Energie werden 40% in Form von ATP gespeichert, 60% bleiben als Wärme energetisch ungenutzt (BÜNTE, 1968).

Eine weitere klinische Bedeutung des ATP ergibt sich aus seiner gefäßerweiternden Wirkung (FLEISCH und DOMENJOZ, 1940). MASSION und TALAAT (1964) konnten durch i.m.-Injektionen von ATP bei 15 Hunden im irreversiblen Schock die Überlebenschance von 22% einer Kontrollgruppe auf 80% verbessern. Als Gründe hierfür wurden eine günstige Beeinflussung sowohl der Herzmuskeldurchblutung durch Dilatation der Coronargefäße als auch des Energiestoffwechsels des Herzens durch ATP-Anreicherung diskutiert.

Der Einfluß des ATP auf den Lipidstoffwechsel besteht darin, daß die Synthesen der Lipide ATP-abhängig sind. Weiterhin wird durch die katalytische Wirkung der Adenylcyclase aus ATP das cyclische 3', 5'-AMP gebildet, das, wie schon beschrieben, eine wichtige Rolle bei der Lipolyse spielt.

Die Adenosinphosphate sind in zellulären Elementen lokalisiert, das normale menschliche Blutserum enthält also kein ATP (DENNEMANN, 1961; NÜVEMANN und BÜNTE, 1966). Deshalb müssen zur Bestimmung des ATP-Gehaltes im Blut Erythrocyten- und Thrombocytenmembran zerstört werden, so daß meßbare Mengen ATP in das Serum übertreten. DENNEMANN (1961) hat mit der enzymatischen Bestimmungsmethode Normalwerte von 19-32 mg/100 ml entsprechend einem Mittelwert von 25 mg/100 ml

Vollblut ermittelt.

Die Konzentration der Adenosinphosphate in Muskulatur und Leber erlauben nach REINAUER und HOLLMANN (1966) sowie SCHEIBE (1967) Rückschlüsse auf die Organfunktion und Energieproduktion des Organismus. Da sich nach den Untersuchungen von SCHEIBE (1967) ein gleichsinniges Verhalten der ATP-Werte in Leber und Muskel mit jenen im Blut ergab, können letztere als Indikator für die Gewebskonzentrationen gelten.

IV. Material und Methodik

Es wurden Blutuntersuchungen durchgeführt bei 45 durchwegs stoffwechselgesunden Patienten (27 Männer, 18 Frauen) im Alter von 12 bis 72 Jahren, die sich verschiedenen Operationen im Kopf- und Halsbereich unterziehen mußten.

Alle Patienten waren bei Narkoseeinleitung nüchtern. Die Prämedikation war unterschiedlich, da nicht alle Patienten schon am Vortag der Operation stationär aufgenommen waren.

Die intravenösen Komponenten der Kombinationsnarkose bestanden bei 30 Patienten aus Flunitrazepam und Ketamin, bei 15 Patienten aus Flunitrazepam und Fentanyl, wobei zur Narkoseeinleitung 0.5 - 2.0 mg Flunitrazepam und 0.5 - 1.0 mg/Kg Körpergewicht Ketamin bzw. 0.1 mg Fentanyl appliziert wurden. Die Relaxation zur Intubation wurde mit 10 - 20 mg Flaxedil, 100 mg Succinylcholin und 2 - 10 mg Pancuronium erreicht. Die Narkose wurde aufrechterhalten durch kontrollierte Beatmung mit einem N_2O/O_2-Gemisch im Verhältnis 3 : 1.5 l/min., bei nachlassender Analgesie wurde 50 mg Ketamin bzw. 0.05 - 0.1mg Fentanyl nachinjiziert. Alle Patienten mit einer Ausnahme bekamen Infusionen ohne Glucosezusatz.

Die Operationsdauer betrug im Mittel ca. 120 min., war aber im einzelnen sehr unterschiedlich, was in der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt wurde.

Es wurden jeweils 4 Blutproben entnommen: eine praeoperative (vor der Narkoseeinleitung), eine intraoperative (30 min. nach der Narkoseeinleitung), eine postoperative (nach der Narkoseausleitung), und ein 24 Std.-Wert (am folgenden Tag), auf den allerdings in 5 Fällen aus technischen Gründen verzichtet werden mußte.

Die Blutproben wurden zentrifugiert, und die Seren bis zum Zeitpunkt ihrer Verarbeitung im Kühlschrank bei -4°C aufbe-

wahrt. Die Bestimmung der unveresterten Fettsäuren und des ATP erfolgte unmittelbar nach dem Zentrifugieren.

Bei 30 Patienten unter Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie und 15 Patienten unter Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie wurden folgende Parameter untersucht:

die unveresterten Fettsäuren
das Gesamtcholesterin
das freie Cholesterin
das veresterte Cholesterin
die ß-Lipoproteide
die Gesamtlipide

Bei 16 Patienten unter Flunitrazepam-Ketamin und 14 Patienten unter Flunitrazepam-Fentanyl wurde untersucht:
das ATP

Zur Kontrolle wurden bei jeder Bestimmung 2 oder 3 Testserumproben mitbestimmt. Über die Verwendbarkeit der Ergebnisse entschied die Lage der Testwerte innerhalb des Normbereiches $m \pm 2\sigma$ (nach ZÖLLNER, 1959), wobei der Mittelwert (m) und die Streuung (σ) empirische Werte sind (innerhalb des Normbereiches liegen 95.5 % aller Werte).

Unveresterte Fettsäuren

Zur Bestimmung der unveresterten Fettsäuren wählten wir die kolorimetrische Methode, die DUNCOMBE (1964) angegeben hat. Dabei werden mittels einer Kupfernitratlösung die Eiweißeaus dem Serum ausgefällt und die unveresterten Fettsäuren in Kupfersalze überführt, die in Chloroform löslich sind. Der Kupfergehalt der Chloroformlösung wird kolorimetrisch gemessen und daraus die vorhandenen Äquivalente unveresterter Fettsäuren rechnerisch bestimmt.

Gesamt-Cholesterin

Das Gesamt-Cholesterin bestimmten wir nach den Methoden von PEARSON et al. (1953) bzw. WATSON (1960). Beide sind direkte

kolorimetrische Bestimmungen ohne Verseifung (d.h. das Gesamt-Cholesterin wird direkt im Serum ohne Enteiweißung bestimmt) und basieren auf der Liebermann-Burchard-Reaktion : Cholesterin bildet mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure blaugrün gefärbte Verbindungen (Bildung von polymeren ungesättigten Kohlenwasserstoffen), deren Farbintensität der Cholesterinmenge proportional ist und bei 578 nm über die Extinktion mittels eines Standards photometrisch bestimmt wird.

Freies Cholesterin

Die Bestimmung des freien Cholesterins lehnt sich an die Methoden von LEFFLER (1959) bzw. ZAK et al. (1954) an, wobei auch hier die Liebermann-Burchard-Reaktion zugrunde liegt. Im Gegensatz zur Bestimmung des Gesamt-Cholesterins aber wird das Serum durch Isopropanol enteiweißt und gleichzeitig das Gesamt-Cholesterin herausgelöst. Das freie Cholesterin wird im Isopropanolextrakt mit Digitonin gefällt und nach Durchführung der Liebermann-Burchard-Reaktion in gleicher Weise, wie oben beim Gesamt-Cholesterin beschrieben, photometrisch gemessen.

Verestertes Cholesterin

Das veresterte Cholesterin wird rechnerisch bestimmt, indem man die Werte des freien Cholesterins von denen des Gesamtcholesterins subtrahiert.

ß-Lipoproteide

Auch die Bestimmung der ß-Lipoproteide nach der Methode von HOEFLMAYR und FRIED (1965) stützt sich auf die Liebermann-Burchard-Reaktion. Dabei werden mittels einer Calciumchlorid/Heparin-Lösung die ß-Lipoproteide im Serum ausgefällt, und ihr Cholesteringehalt nach der Methode von WATSON (1960) bestimmt. Aus dem gemessenen Cholesterinanteil kann ihre Konzentration errechnet werden, da das Verhältnis des Cholesterins der ß-Lipoproteide zu der Gesamtfraktion relativ konstant

ist (PRELLWITZ und KÖTTGEN, 1969).

Gesamtlipide

Die Gesamtlipide wurden nach der Methode von ZÖLLNER und KIRSCH (1962) ermittelt, die sich auf die von CHABROL und CHARONNAT 1937 erstmals beschriebene "Sulfophosphovanillin-Reaktion" stützt und wegen ihrer weitgehenden Unspezifität zum allgemeinen Lipidnachweis gut geeignet ist (ZÖLLNER u. KIRSCH, 1962). Wie CHABROL et al. (1949) berichten, hat die S.P.V.-Reaktion den Vorteil, daß man die Lipide direkt im Serum messen kann, ohne sie vorher extrahieren und separieren zu müssen.

Ihr Mechanismus ist gekennzeichnet durch die Reaktion der Abbauprodukte ungesättigter Lipoide mit dem aromatischen Aldehyd Vanillin (4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd). Diese Abbauprodukte sind vermutlich Ketone bzw. Ketone mit benachbarter Hydroxylgruppe (ZÖLLNER u. KIRSCH, 1962) und entstehen durch Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure zum Blutserum. Durch Zufügen von Phosphovanillin-Reagens (Phosphorsäure + Vanillin) kommt es zu einer Farbreaktion, wobei die Intensität des gebildeten rosa Farbtons der Gesamtlipidmenge proportional ist. Die Extinktion wird bei 546 nm photometrisch gegen einen Leerwert mittels eines Standards gemessen.

ATP

Bei der Bestimmung des ATP hielten wir uns an die Angaben von D. JAWOREK, W.GRUBER und H.U.BERGMEYER (1970), deren Methode auf der von BÜCHNER (1947) vorgestellten "Phosphatübertragungs-Reaktion" basiert. Hierbei katalysiert das Ferment 3-Phosphoglycerat-Kinase die Phosphatübertragung von ATP auf Glycerat-3-phosphat (3-PGS) unter Bildung von Glycerat-1,3-diphosphat 1,3-PGS) und ADP. Das 1,3-PGS wird in einer 2.Reaktion (Indikatorreaktion) durch NADH reduktiv gespalten zu Glycerinaldehyd-3-phosphat (GAP) und Phosphat (Katalysator:

GAPDH), wobei nach DENNEMANN (1961) durch Abfangen des Aldehyds (z.B. durch Cystein) die Phosphatübertragungs-Reaktion stöchiometrisch von links nach rechts ablaufen kann. Die in der Indikatorreaktion verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der Glycerat-1,3-diphosphat-Menge und damit der ATP-Konzentration und kann aufgrund ihrer Absorption bei 366 nm photometrisch bestimmt werden.

V. Ergebnisse und statistische Auswertung

1. Auswertung der Ergebnisse mittels des t-TESTS für verbundene Stichproben nach STUDENT

Bei den einzelnen Parametern wurden die Änderungen intraoperativ, postoperativ und nach 24 Std. gegenüber dem Ausgangswert untersucht, der - wenn nichts anderes erwähnt wurde - immer der praeoperative Wert war und als Bezugspunkt mit 100 % gesetzt wurde. Für die ermittelten durchschnittlichen Differenzen wurde die Signifikanz mit Hilfe des t-Tests erhoben.

Hierbei wird die Verteilung von Paardifferenzen (z.B.Gesamtlipide: praeoperative Mittelwerte - intraoperative Mittelwerte) geprüft, indem man den Quotienten aus dem Mittelwert der n Differenzen und der zugehörigen Standardabweichung berechnet, wobei n die Anzahl der Paardifferenzen bezeichnet (SACHS, 1973).

Für die Signifikanzaussagen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% gewählt, d.h. man betrachtet 2 Mittelwerte als signifikant unterschiedlich, wenn zu der errechneten Prüfgröße eine Wahrscheinlichkeit p gehört, die kleiner als 0.05 ist.

1.1. Patienten der Narkosegruppe Flunitrazepam-Ketamin (n = 30)

1.1.1. Gesamter Patientenstamm (n=30)

Unveresterte Fettsäuren

Die intraoperative Blutentnahme ergab einen mit $p < 0.001$ hochsignifikanten Anstieg der UFS um 40% des Ausgangswertes (von 0.20 mval/l auf 0.28 mval/l, der postoperative

Wert (0.21 mval/l) war nur noch um 5% erhöht, während nach 24 Std. mit 0.23 mval/l eine Erhöhung um 15% des Ausgangswertes registriert wurde. Die Änderungen prae - post ($0.60 > p > 0.50$) und prae - 24h ($0.40 > p > 0.30$) waren nicht signifikant, wohingegen der Abfall intra - post (um 25%) mit $p < 0.01$ als statistisch gesichert gelten darf.

Gesamtcholesterin

Das Gesamtcholesterin fiel intraoperativ um 5% von 203 mg% auf 193 mg% ($p < 0.01$), blieb postoperativ auf diesem Wert ($p < 0.02$) und näherte sich nach 24 Std. mit 197 mg% wieder ein wenig dem Ausgangswert (-3%), wobei nur letztere Aussage mit $0.20 > p > 0.10$ nicht signifikant war.

Freies Cholesterin

Für das freie Cholesterin ergab sich ein intraoperatives Abfallen um 10% von 52.2 mg% auf 46.9 mg% ($p < 0.001$), woran sich postoperativ (47.2 mg%) praktisch nichts änderte (-9.7% bei $p < 0.001$). Erst nach 24 Std. war mit 48.3 mg% eine leicht rückläufige Tendenz (-7.5% bei $p < 0.01$) sichtbar. Alle Ergebnisse waren statistisch gesichert.

Verestertes Cholesterin

Das veresterte Cholesterin ließ intraoperativ ein geringes Absinken um 3.3% von 151 mg% auf 146 mg% erkennen ($0.20 > p > 0.10$), der postoperative Wert blieb auf diesem Niveau (-3.4% bei $0.20 > p > 0.10$), und der 24h-Wert war mit 149 mg% nur noch um 1.4% niedriger als der Ausgangswert ($0.40 > p > 0.30$). Die Signifikanzgrenze wurde nicht erreicht.

ß-Lipoproteide

Die ß-Lipoproteide fielen intraoperativ um 9.4% von 384 mg% auf 347 mg%, der postoperative Wert (355 mg%) war noch um 7.5% erniedrigt, und der 24h-Wert fiel weiter ab, war mit 341 mg% um 11% niedriger als der Ausgangswert. Intra- und postoperative Änderungen mit jeweils $p < 0.001$ sowie der Abfall des 24h-Wertes mit $p < 0.02$ lagen innerhalb des geforderten Signifikanzbereiches.

Gesamtlipide

Im Vergleich zum praeoperativen Ausgangswert (728 mg%) fielen der intraoperative (702 mg%) um 3.6%, der postoperative (690 mg%) um 5.3% und der 24h-Wert (664 mg%) um 8.8% stetig ab, wobei die Änderung intraoperativ mit $p = 0.10$ nicht signifikant, postoperativ mit $p < 0.03$ signifikant und nach 24 Std. mit $p = 0.06$ an der Signifikanzgrenze waren.

ATP

Der intraoperative Wert für das ATP sank um 3.5% von 32.2 mg% auf 31.1 mg%, der postoperative um 5.2% auf 30.5mg% (jeweils mit $0.20 > p > 0.10$ nicht signifikant), nach 24 Std. registrierten wir mit 32.7 mg% eine leichte Erhöhung um 1.5% gegenüber dem Ausgangswert, die aber mit $0.70 > p > 0.60$ ebenfalls nicht statistisch gesichert war.

1.1.2. Gruppenvergleiche

1.1.2.1. Altersgruppen

Der gesamte Patientenstamm (n=30) wurde in 4 Altersgruppen unterteilt:

a) Patienten bis einschließlich 19 Jahre (n = 5)
b) Patienten von 20 - 39 Jahre (n = 16)
c) Patienten von 40 - 59 Jahre (n = 6)
d) Patienten ab 60 Jahre (n = 3)

Bei allen untersuchten Parametern mit Ausnahme des ATP lagen die praeoperativen Werte der Gruppen d) und c) höher als die der Gruppen a) und b).
Während und nach der Operation verhielten sich die 4 Gruppen im großen und ganzen einheitlich und folgten dem allgemeinen Trend in der Gruppe "Gesamter Patientenstamm". Markante Einzelabweichungen fanden wir in Gruppe a), in der die Cholesterinwerte die geringsten Veränderungen aufwiesen (das Gesamtcholesterin blieb unverändert).

1.1.2.2.Unterteilung in a) Gruppe männl.Patienten (n=21)
b) Gruppe weibl.Patienten (n= 9)

Durchschnittsalter in Gruppe	a)	32 Jahre
	b)	38 Jahre
Durchschnittsgewicht in Gruppe	a)	75 kg
	b)	66 kg
Durchschnittsgröße in Gruppe	a)	175 cm
	b)	161 cm

Die praeoperativen Werte aller Parameter lagen in der Gruppe männl. Patienten deutlich höher als in der Gruppe weibl. Patienten.
Das Verhalten der untersuchten Parameter in beiden Gruppen während und nach der Operation zeigte weitgehend Übereinstimmung mit dem Verhalten in der nicht unterteilten Gruppe.
Unterschiede ergaben sich bei den
-UFS: hier war der intraoperative Anstieg in der Gruppe b) fast doppelt so stark wie in der Gruppe a) und beim
-ATP, dessen intraoperativer, postoperativer und 24h-Wert in der Gruppe männl. Patienten abfallen, während sie in der Gruppe weibl.Patienten in gleichem Maße ansteigen.

1.1.2.3. Unterteilung nach der Operationsdauer

Gruppe a) OP-Dauer < 2 Std. (n=15)
Gruppe b) OP-Dauer ≥ 2 Std. (n=15)

Die untersuchten Parameter beider Gruppen zeigten in ihrem Verhalten während und nach der Operation kaum Abweichungen vom allgemeinen Trend in der Gruppe "Gesamter Patientenstamm". Die ATP-Werte waren uneinheitlich.
Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ermittelten wir bei den
-UFS, wo in der Gruppe b) der intraoperative Anstieg deutlich steiler als in Gruppe a) und bis zum 24h-Wert anhaltend war, und beim
-freien Cholesterin, wo in Gruppe b) der intra- und postoperative Abfall etwas stärker war als in Gruppe a).

1.2. Patienten der Narkosegruppe Flunitrazepam-Fentanyl (n = 15)

1.2.1. Gesamter Patientenstamm (n=15)

Unveresterte Fettsäuren

Die unveresterten Fettsäuren stiegen intraoperativ von 0.24 mval/l auf 0.39 mval/l signifikant mit $p < 0.05$ um 62.5% an und fielen postoperativ wieder auf den Ausgangswert zurück. Nach 24 Std. (0.21 mval/l) waren sie noch um 12.5% weiter gesunken. Wie unter Flunitrazepam-Ketamin waren auch hier die Änderungen prae - post ($0.90 > p > 0.80$) und prae - 24h ($0.50 > p > 0.40$) nicht signifikant, während der Abfall intra - post (um 38.5%) mit $p < 0.03$ statistisch gesichert war.

Gesamtcholesterin

Beim Gesamtcholesterin fiel der intraoperative Wert um 4.6% von 214 mg% auf 204 mg% mit $p < 0.05$ signifikant ab. Der postoperative (212 mg%) und der 24h-Wert (210 mg%) waren noch

leicht erniedrigt um 1.2% bzw. 1.9%, wobei allerdings mit $0.80 > p > 0.70$ bzw. $0.30 > p > 0.20$ die Signifikanzgrenze nicht erreicht wurde.

Freies Cholesterin

Das freie Cholesterin zeigte ebenfalls einen intraoperativen Abfall um 4.6% von 51.2 mg% auf 48.9 mg% ($p < 0.03$), der aber schon postoperativ mit 51.4 mg% (+0.3%) und nach 24 Std. mit 50.7 mg% (-0.6%) wieder kompensiert war. Letztere beiden Änderungen gegenüber dem Ausgangswert waren mit $0.90 > p > 0.80$ bzw. $0.30 > p > 0.20$ nicht signifikant, wohingegen der Anstieg intra - post um 5.2% mit $p < 0.03$ statistisch gesichert war.

Verestertes Cholesterin

Auch für das veresterte Cholesterin errechneten wir ein intraoperatives Absinken um 4.6% von 163 mg% auf 156 mg% ($0.20 > p > 0.10$), der postoperative Wert (160.4 mg%) war bei $0.80 > p > 0.70$ noch um 1.7%, der 24h-Wert (159.6 mg%) um 2.2% erniedrigt ($0.40 > p > 0.30$). Es ergab sich keine Signifikanz.

ß-Lipoproteide

Nach einem intraoperativen Abfall um 8.2% von 401 mg% auf 368 mg% stiegen die ß-Lipoproteide wieder kontinuierlich an. Dabei lagen der postoperative Wert mit 375 mg% noch um 6.5%, der 24h-Wert mit 384 mg% um 4.2% unter dem Ausgangswert. Die intra- und postoperativen Änderungen mit jeweils $p < 0.001$ sowie die Änderung nach 24 Std. mit $p < 0.01$ waren hochsignifikant.

Gesamtlipide

Bei den Gesamtlipiden änderte sich der intraoperative Wert (725 mg%) im Vergleich zum praeoperativen Ausgangswert (725.3 mg%) praktisch nicht ($p > 0.90$), postoperativ ermittelten wir mit 698 mg% einen Abfall um 3.8% ($0.30 > p > 0.20$),

der bis zum 24h-Wert (690 mg% entspr.-4.8% bei $0.10 > p > 0.05$) anhielt. Es ergab sich keine Signifikanz.

ATP

Beim ATP fiel der intraoperative Wert um 6.8% von 31.0 mg% auf 28.9 mg% (keine Signifikanz bei $0.10 > p > 0.05$), der postoperative Wert war mit 30.5 mg% noch um 1.7% gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt (mit $0.70 > p > 0.60$ nicht signifikant), und der 24h-Wert (29.3 mg%) war wieder um 5.5% abgefallen (mit $p < 0.001$ hochsignifikant).

1.2.2. Gruppenvergleiche

1.2.2.1. Altersgruppen

Der gesamte Patientenstamm (n=15) wurde in 2 Altersgruppen unterteilt:
a) Patienten bis einschließlich 39 Jahre (n=8)
b) Patienten ab 40 Jahre (n=7)

Bei allen untersuchten Parametern mit Ausnahme der unveresterten Fettsäuren lagen die praeoperativen Werte der Gruppe b) höher als die der Gruppe a).
In den beiden Gruppen stimmte das im großen und ganzen einheitliche Verhalten während und nach der Operation mit dem Verhalten in der Gesamtgruppe überein.
Abweichungen ergaben sich bei
-den UFS: intraoperativ war in Gruppe a) der Anstieg steiler (+75%) als in Gruppe b) (+52%); postoperativ war in Gruppe a) der intraoperative Anstieg bereits wieder kompensiert (-4.2%), während in Gruppe b) die Werte noch erhöht waren (+17.4%).
-dem Gesamtcholesterin: in Gruppe a) fielen die Werte stetig ab (bis -11.2% nach 24 Std.), während in Gruppe b) der intraoperative Abfall nicht so stark und bereits postoperativ überkompensiert war. (+6.3%).
-dem veresterten Cholesterin: in Gruppe a) stetiger Abfall

(bis -13.7% nach 24 Std.), in Gruppe b)intraoperativ geringer Abfall, postoperativ und nach 24 Std. Anstieg.
-den ß-Lipoproteiden: in Gruppe a) fielen die Werte stärker ab als in Gruppe b).

1.2.2.2. Unterteilung in a) Gruppe männl. Patienten (n=6)
b) Gruppe weibl.Patienten (n=9)

Durchschnittsalter in Gruppe	a)	41 Jahre
	b)	38 Jahre
Durchschnittsgewicht in Gruppe	a)	76 kg
	b)	58 kg
Durchschnittsgröße in Gruppe	a)	173 cm
	b)	161 cm

Die praeoperativen Werte der Männer waren - ausgenommen bei den unveresterten Fettsäuren und den ß-Lipoproteiden - höher als die der Frauen.
Während und nach der Operation ergab sich bei einigen Parametern ein nicht übereinstimmendes Verhalten der beiden Gruppen:
-UFS: in Gruppe a) war der intraoperative Anstieg fast 3mal so stark (110.5% gegenüber 40.7%) wie in Gruppe b). Postoperativ waren die Werte in Gruppe a) noch um 15.8% erhöht, um dann nach 24 Std. rapide abzufallen (-63.2%), während sich in Gruppe b) der intraoperative Anstieg postoperativ und nach 24 Std. wieder kompensiert hatte.
-ß-Lipoproteide: intra- und postoperativer Abfall waren in Gruppe a) mit -5% gegenüber -10.4% bzw. -4.6% gegenüber -8.2% nur halb so groß wie in Gruppe b).
-Gesamtlipide: die Werte waren in Gruppe a) generell angestiegen, während sie in Gruppe b) generell abfielen.

1.2.2.3. Unterteilung nach der Operationsdauer

Gruppe a) OP-Dauer < 2 Std. (n=7)
Gruppe b) OP-Dauer ≥ 2 Std. (n=8)

In beiden Gruppen zeigten die untersuchten Parameter während und nach der Operation ein relativ einheitliches Verhalten mit nur geringen Abweichungen. Auffallende Unterschiede ergaben sich nur bei den
-UFS, deren intraoperativer Anstieg in der Gruppe b)wesentlich höher (+109%) war als in Gruppe a) mit +16.7%. Postoperativ war die Änderung in beiden Gruppen bereits fast wieder kompensiert (+4.2% bzw. +4.3%), nach 24 Std. war in der Gruppe b) der Ausgangswert erreicht, während in Gruppe a) der praeoperative Wert um 29.2% unterschritten wurde.

1.3. Vergleich der beiden Kombinationsnarkosen

Das Verhalten der untersuchten Parameter unter Flunitrazepam-Ketamin wurde verglichen mit dem Verhalten unter Flunitrazepam-Fentanyl. Dabei stellten wir fest, daß der Trend in beiden Narkosegruppen im großen und ganzen einheitlich war.

Die Veränderungen der Parameter im einzelnen:
-UFS: der intraoperative Anstieg war unter Flunitrazepam-Fentanyl mit +62.5% wesentlich stärker als unter Flunitrazepam-Ketamin, wurde aber bereits postoperativ in beiden Gruppen wieder kompensiert. Nach 24 Std. lagen die Werte in der Flunitrazepam-Fentanyl-Gruppe 12.5% unter, in der Flunitrazepam-Ketamin-Gruppe 15% über dem Ausgangswert.
-Gesamtcholesterin: in beiden Gruppen gleichmäßig um max. 5% erniedrigte intra-, postoperative und 24h-Werte.
-freies Cholesterin: unter Flunitrazepam-Ketamin war das intraoperative Abfallen (-10%) doppelt so stark wie unter Flunitrazepam-Fentanyl (-4.6%) und zeigte postoperativ (-9.7%) und nach 24 Std. (-7.5%) leicht rückläufige Tendenz. In der Flunitrazepam -Fentanyl-Gruppe war die intraoperative Änderung postoperativ und nach 24 Std. wieder kompensiert.
-verestertes Cholesterin: in beiden Gruppen gleichmäßig um max. 4.6% erniedrigte intra-, postoperative und 24h-Werte.
-ß-Lipoproteide: in beiden Gruppen gleichmäßig um max.9.4%

erniedrigte intra- und postoperative Werte. Nach 24 Std.war unter Flunitrazepam-Ketamin ein weiteres Abfallen auf -11% zu verzeichnen, während unter Flunitrazepam-Fentanyl nur noch um -4.2% erniedrigte Werte ermittelt wurden.
-Gesamtlipide: in beiden Gruppen übereinstimmendes stetiges Abfallen der Werte bis zum 24h-Wert um max. 8.8%.
-ATP: in beiden Gruppen um max. 6.8% erniedrigte intra- und postoperative Werte. Unter Flunitrazepam-Fentanyl lag der 24h-Wert noch um -5.5% unter dem Ausgangswert, während unter Flunitrazepam-Ketamin der Abfall nach 24 Std. mit +1.5% wieder kompensiert war.

2. Produktmomentkorrelationen

Hierbei wird der Grad des Zusammenhanges zweier Variablen x und y untersucht, indem man die Wertepaare (x_i, y_i) in ein Koordinatensystem einträgt. Bei der so entstandenen Punktwolke besteht im Idealfall ein funktionaler Zusammenhang, wenn alle Punkte auf einer Geraden liegen. Ein stochastischer Zusammenhang besteht, wenn die Punktwolke einen klar erkennbaren Trend zeigt, wobei durch Meßfehler oder natürliche Variation der Untersuchungsobjekte Abweichungen entstehen können (SACHS, 1973). Die Korrelationsanalyse bestimmt den Grad des Zusammenhanges, gemessen durch den Korrelationskoeffizienten ϱ (WEBER, 1967), dessen Signifikanzgrenze mit der zugrundegelegten Irrtumswahrscheinlichkeit (in unserem Fall: 5%) und dem gegebenen Freiheitsgrad (n-2) variiert. Erreicht oder überschreitet der Korrelationskoeffizient die Signifikanzgrenze, kann die Nullhypothese ($\varrho=0$), d.h. x und y sind unkorreliert, abgelehnt werden (SACHS, 1973).

Positives bzw. negatives Vorzeichen des Koeffizienten zeigen Gleichläufigkeit bzw. Gegenläufigkeit der beiden Variablen an.

Es wurden auf Korrelation untereinander geprüft:

Einleitungsdosis Flunitrazepam	(Var 8)
Einleitungsdosis Ketamin bzw. Fentanyl	(Var 9)
Gesamtdosis Ketamin bzw. Fentanyl	(Var 11)
Alter der Patienten	(Var 2)
Gewicht der Patienten	(Var 4)
Operationsdauer	(Var 7)

2.1. Patienten der Narkosegruppe Flunitrazepam-Ketamin

Zusammenfassung der Ergebnisse:

In der Gruppe "Gesamter Patientenstamm" fanden wir Korrelationen von Einleitungsdosis Ketamin, Gesamtdosis Ketamin und Einleitungsdosis Flunitrazepam jeweils zum Patientengewicht. Weiterhin korrelierten Einleitungsdosis Ketamin und Gesamtdosis Ketamin.

Gruppenvergleiche: mit Ausnahme der Altersgruppen a) (bis 19 Jahre) und c) (40-59 Jahre) sowie der Gruppe weibl. Patienten, die allesamt keine signifikanten Korrelationen der 6 untersuchten Variablen untereinander vorwiesen, ergab sich in jeder Gruppe eine signifikante Korrelation Einleitungsdosis Flunitrazepam - Patientengewicht. Weitere Korrelationen, die sich vereinzelt in den Untergruppen ergaben, sollen an dieser Stelle wegen ihrer Seltenheit nicht erwähnt werden und sind im tabellarischen Anhang aufgeführt.

2.2 Patienten der Narkosegruppe Flunitrazepam-Fentanyl

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der Gruppe "Gesamter Patientenstamm" ermittelten wir Korrelationen von Einleitungsdosis Fentanyl zur Gesamtdosis Fentanyl, von Einleitungs- und Gesamtdosis Fentanyl zur Einleitungsdosis Flunitrazepam und von Gesamtdosis Fentanyl und Einleitungsdosis Flunitrazepam zur Operationsdauer.

Gruppenvergleiche: in den einzelnen Untergruppen waren die Verhältnisse sehr ähnlich wie in der Gesamtgruppe, von deren Korrelationen mindestens 2 in jeder Gruppe auftraten. Am häufigsten vertreten waren: Einleitungsdosis Fentanyl - Einleitungsdosis Flunitrazepam und Gesamtdosis Fentanyl - Einleitungsdosis Flunitrazepam, die beide nur in einer Gruppe (Altersgruppe a) bzw. Gruppe Operationsdauer < 2 Std.) fehlten. Die Korrelation Einleitungsdosis Fentanyl - Gesamtdosis Fentanyl fehlte in 2 von den 6 Untergruppen (Gruppe weibliche Patienten und Gruppe Operationsdauer ≥ 2 Std.).

2.3. Vergleich der beiden Kombinationsnarkosen

Gemeinsam ist beiden Kombinationsnarkosen der signifikante Zusammenhang der Einleitungsdosis Ketamin bzw. Fentanyl mit der Gesamtdosis Ketamin bzw. Fentanyl.

Während bei Flunitrazepam-Ketamin die Dosen der beiden Narkosekomponenten korrelieren mit dem Patientengewicht, gibt es bei Flunitrazepam-Fentanyl signifikante Zusammenhänge der Dosen der beiden Narkosekomponenten (Einleitungsdosis Flunitrazepam mit Einleitungs- und Gesamtdosis Fentanyl) untereinander.

Von den beiden Korrelationen Gesamtdosis Fentanyl - Operationsdauer bzw. Einleitungsdosis Flunitrazepam - Operationsdauer, die bei Flunitrazepam-Fentanyl nachgewiesen wurden, tritt nur letztere bei Flunitrazepam-Ketamin als Einzelfall in einer Untergruppe auf.

Weitere Einzelfälle sind bei Flunitrazepam-Fentanyl die Korrelation Gesamtdosis Fentanyl - Patientengewicht (bei Flunitrazepam-Ketamin Korrelation der Hauptgruppe!), bei Flunitrazepam-Ketamin Einleitungsdosis Ketamin - Einleitungsdosis Flunitrazepam (bei Flunitrazepam-Fentanyl Korrelation der Hauptgruppe!).

VI Diskussion der Ergebnisse

Bei stoffwechselgesunden OP-Patienten kommen für eine Beeinflussung der Lipidstoffwechselparameter folgende Faktoren in Betracht: Blutverlust sowie Streß-Situation des Patienten vor und während der Operation auf der einen Seite, die Narkose an sich auf der anderen. Es kann heute als gesichert gelten, daß es infolge stressogener Reize zu Stimulation des sympathischen NS und vermehrter Sekretion von Katecholaminen und einigen Hypophysenhormonen kommt, was beim menschlichen Organismus charakteristische Stoffwechselveränderungen zur Folge hat: Hyperglykämie, Fettmobilisierung und Eiweißkatabolie (SCHULTIS, 1970).

Zur Beurteilung des Operationsstresses ohne Einfluß der Narkose tragen die Untersuchungen von HUTH (1971) und WADSTRÖM (1958) bei, die Tiere verschiedenen Schockmodellen bzw. einem standardisierten Trauma unterwarfen und dabei einen Anstieg verschiedener Blutlipidfraktionen ermittelten. Die als Ursache diskutierte Steigerung der Lipolyse im Depotfett findet nach SCHULTIS (1970) nur in der unmittelbaren Phase nach einem Unfalltrauma statt. Als verantwortlich für die Entstehung der Lipolyse diskutiert HUTH eine vermehrte Freisetzung sowohl der Katecholamine als auch von Histamin und Bradykinin, da die Veränderungen der Blutfette durch Gabe eines Antihistaminicums unterdrückt werden konnten.

Weitere Streß-Faktoren sind praeoperative Nahrungskarenz und Furcht der Patienten vor dem chirurgischen Eingriff. Die Hungersituation (erhöhte UFS-Serumkonzentrationen infolge Fastens wurden gefunden von BLOOR, 1914; DOLE, 1956; GORDON et al., 1956 u. 1957; u.a.) kann aber nach SCHULTIS (1970) nicht primäre Ursache für die Blutlipidveränderungen nach Operationen sein, da keine Unterschiede zwischen den nach Operationen gefundenen Veränderungen und den bei Patienten ohne Nahrungskarenz nach Frakturen erhobenen Befunden feststellbar waren.

Von größerer Bedeutung dagegen ist wahrscheinlich der emotionale Streß des Patienten vor der Operation. BETLERI (1970) fand, daß die Katecholaminmobilisation u.a. abhängig von dem praeoperativen psychischen Zustand des Patienten ist. ALLISON et al. hatten 1969 über signifikante Anstiege von Blutzucker und UFS nach Verlegen der Patienten in den Narkoseraum berichtet.

Die Narkose an sich führt nach KANIARIS et al. (1974) sowie STOLZ und HELLER (1973) zu einer Dämpfung des Gesamtstoffwechsels. AHNEFELD und FREY (1965) beobachteten bei 20 Patienten mit Verbrennungen in den ersten drei Stunden 10 - 35fach erhöhte Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin, bei 34 chirurg. Patienten unter Halothannarkose dagegen nur eine geringe Erhöhung der Plasmakatecholaminspiegel. SCHMOLDT und GÖTHERT (1974) fanden, daß Halothane und Methoxyfluran die Katecholamin-Spontanfreisetzung aus dem Nebennierenmark stark hemmen. CLARKE et al. (1970) ermittelten bei Patienten unter Thiopental-Lachgas-Narkose allein keine signifikante Änderung der Plasmaspiegel von Cortisol, Glucose und Insulin, OYAMA und TAKAZAWA (1971) kamen für HGH, Glucose und Insulin während Halothannarkose zu dem gleichen Ergebnis. Daß die Katecholamin-Mobilisation nicht narkosespezifisch ist, proklamiert auch BETLERI (1970), der höhere Serum-Katecholaminwerte bei großem intraoperativem Blutverlust, großem psychischem Streß des Patienten sowie oberflächlicher Narkose fand.

Besprechung der Einzelergebnisse:

UFS: Die intraoperativen Anstiege von 40% (unter Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie) bzw. 62.5% (nach Flunitrazepam-Fentanyl) liegen im Rahmen der von ALLISON et al. (1969), CLARKE et al. (1970), COOPERMAN (1970), HENSEL et al. (1972), KANIARIS et al. (1974) und RUDOLPH, BARTOSCHEK et al. (1972) bei Narkosen mit Thiopental, Halothane, Cyclopropan, Ketamine oder Neuroleptanalgesie erhobenen Befunde. Dabei können aber im

Gegensatz zu den Befunden von BETLERI (s.o.) nicht grundsätzlich die gleichen Faktoren als Ursache des UFS-Anstieges angenommen werden: so ist bspw. die NLA in der Regel von einer Aktivitätszunahme des sympath. NS mit zusätzlicher Katecholaminausschüttung begleitet (Literatur bei RUDOLPH, HAUG und WEIS; 1972), was für Halothane, Ketamine und andere Narkotika nicht zutrifft (PETER et al., 1973; SCHMOLDT und GÖTHERT, 1974). So waren die von RUDOLPH, BARTOSCHEK et al. (1972) gefundenen UFS-Anstiege bei 18 Patienten unter Neuroleptanalgesie(mit Droperidol und Fentanyl) im Vergleich mit den Ergebnissen derselben Autoren bei je 18 Patienten unter Thiopental-bzw. Halothane-Narkose bei weitem am größten, was vielleicht eine Erklärung für den größeren UFS-Anstieg nach Flunitrazepam-Fentanyl gegenüber Flunitrazepam-Ketamin sein kann.

Die Ursache für die intraoperativen UFS-Anstiege ist wahrscheinlich eine gesteigerte Lipolyse infolge der schon beschriebenen Streßfaktoren. Dafür spricht auch der gleichzeitige Anstieg des freien Glycerins unter Flunitrazepam-Ketamin und Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie (VONTIN und HIEBER, unveröffentlicht), das auch postoperativ und nach 24 Std. jeweils proportional mit den UFS verläuft. UFS-Anstiege nach Trauma und Schock sowie Adrenalin-Injektion sind häufig beschrieben worden (JOHNSTON, 1973; MENG, 1972; SOMMERKAMP, 1969; WADSTRÖM, 1958; sowie DOLE, 1956; EGGSTEIN et al., 1967; SAILER et al., 1967). Daß diese Änderungen durch die Narkose nicht verhindert werden können, zeigten CLARKE et al. (1970), die einen signifikanten UFS-Abfall während Thiopental-N_2O-Narkose allein ermittelten. Mit Beginn der Operation aber stiegen die UFS proportional zum Ausmaß des OP-Stresses.

Die Lipolyse könnte nach RUDOLPH, BARTOSCHEK et al. (1972) auch durch den herabgesetzten Glucoseabbau unter Narkosebedingungen gesteigert sein, welcher sich in einer Zunahme des Blutzuckers ausdrückt. Dabei kommt es offenbar zu einer Aktivierung der Fettgewebslipase infolge relativen Insulin-

mangels. Im Gegensatz zu OYAMA und TAKAZAWA (1971) konnten ALLISON et al. (1969) zeigen, daß nach Halothane eine Konzentrationsverminderung von Insulin auftritt, wodurch die Lipolyse weiter verstärkt würde.
COOPERMAN (1970) führt schließlich den Anstieg der freien Fettsäuren nach Halothane zum Teil auf eine Minderaufnahme der UFS ins Myokard zurück.

Die postoperative Normalisierung des UFS-Anstiegs nach Flunitrazepam-Ketamin- und Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie deckt sich mit den Befunden von RUDOLPH, BARTOSCHEK et al. (1972), nach welchen sowohl während NLA als auch Thiopental- und Halothannarkose die UFS nach 120 min. wieder stark abgefallen waren und sich bis zum Ende der Operation praktisch nicht mehr änderten. Dieser Abfall läßt sich vielleicht mit den anlaufenden Gegenregulationen des Organismus bzw. der gesteigerten UFS-Verbrennung im Gewebe erklären. Auch eine evt. zu den verschiedenen Zeitpunkten unterschiedliche Narkosetiefe könnte diskutiert werden.
Unklar jedoch sind die unterschiedlichen 24h-Werte (nach Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie + 15%, nach Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie -12.5%), die aber statistisch nicht gesichert waren, weshalb ihre Aussagekraft eingeschränkt ist. Die oft fehlende Signifikanz bei den 24h-Werten rührt wohl z.T. daher, daß bei dieser Blutentnahme der Nüchternzustand der Patienten nicht immer gewährleistet war.

Die übrigen Lipidstoffwechselparameter waren intraoperativ erniedrigt (Ausnahme: Gesamtlipide unter Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie),was aber wahrscheinlich nicht allein dem dämpfenden Einflüß der Narkose auf die neuro-hormonelle Reaktion des Organismus auf Streß zuzuschreiben ist. RUDOLPH, HAUG und WEIS (1972) beobachteten bei 48 Patienten unter Neuroleptanalgesie bzw. Halothan-Kombinationsnarkose einen signifikanten Abfall des Hämatokrits, den sie wegen der geringen Blutverluste bei der Operation und der unterlassenen

Verabreichung von Infusionen als "Verdünnungseffekt" infolge Zunahme des Plasmavolumens interpretierten. Als Gründe hierfür werden diskutiert: der passagere Wirkungsanstieg des antidiuretischen Hormons unter Narkose sowie der Einstrom interstitieller Flüssigkeit in die Blutbahn über eine sympathicolytisch ausgelöste Vasodilatation. Aufgrund der etwas unterschiedlichen Zusammensetzung von Interstitiums- und Blutflüssigkeit (nach DIEM und LENTNER, 1975, liegt bspw. der Gehalt an Proteinen im Interstitium wesentlich unter demjenigen des Serums) kann sich bei einigen Serumkomponenten während Narkose ein echter Verdünnungsfaktor bemerkbar machen. VONTIN, GRUBISIC et al. (1975) fanden bei 32 Patienten unter Flunitrazepam-Mono-Anaesthesie ebenfalls erniedrigte Werte von Hämatokrit, Gesamt-Eiweiß und Kalium, woraus sie schlossen, daß die Veränderungen des Lipidstoffwechsels nicht pharmakonspezifisch, sondern wie auch die Hämatokritveränderungen einem gemeinsamen Reaktionsprinzip des Organismus unterworfen sind.

Als weiterer Verdünnungsfaktor kommt der Ersatz des Blutverlustes durch Infusionen in Betracht. In welchem Ausmaß die Infusionen das weitere Absinken des Plasmalipidspiegels beeinflussen, muß jedoch bei Unkenntnis der Menge verlorenen Blutes und der Flüssigkeitsausscheidung über die Nieren dahingestellt bleiben; man kann aber davon ausgehen, daß zum Zeitpunkt der intraoperativen Blutentnahme die Infusionsmenge noch nicht so groß ist, daß sie allein für das Absinken der Blutlipidwerte verantwortlich gemacht werden könnte.

Die einzelnen Cholesterin-Fraktionen änderten sich intraoperativ völlig gleichsinnig, nur war der Abfall des freien Cholesterins während Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie mit 10% gegenüber 4.6% bei Flunitrazepam-Fentanyl doppelt so stark. Verglichen mit den Angaben in der Literatur ist das intraoperative Absinken des Cholesterins um 5% gering (GÜNZLER und PRINZLER, 1973; KEHRL, 1974; KRÄMER, 1975; OLTHOFF und KUNZE,

1968; RUDOLPH, BARTOSCHEK et al., 1972; TESCHKE et al. 1971; VONTIN, GRUBISIC et al., 1975; WOLFRAM et al., 1973, fanden nach Ketamine, Halothan, Neuroleptanalgesie, Thiopental oder Flunitrazepam allein um 10 - 30% abgefallene Cholesterinwerte). Wie bei OLTHOFF und KUNZE (1968) sowie WOLFRAM et al. (1973) blieb während Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie der Esterquotient konstant, nicht dagegen während Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie, da hier freies und Gesamt-Cholesterin ungleichmäßig abfielen.

Als Ursachen für den Konzentrationsabfall des Cholesterins werden diskutiert: die verminderte Cholesterin-Synthese aus Acetat unter den Bedingungen einer Stoffwechselherabsetzung durch Temperatursenkung unter der Narkose (OLTHOFF und KUNZE, 1968), der erhöhte Verbrauch von Cholesterin als Vorstufe der Nebennieren-Steroide unter dem Streß der Narkose und Operation (OLTHOFF und KUNZE, 1968; TESCHKE et al., 1971), sowie ein direkter oder indirekter Einfluß der Narkotika und ihrer Abbauprodukte auf die hepatische Cholesterinsynthese (TESCHKE et al., 1971).

Nach DOENICKE (1975) geht der Metabolismus der i.v.-Narkotika in Anwesenheit von $NADPH_2$ und Sauerstoff vor sich. Das dabei verbrauchte $NADPH_2$ spielt aber bei der Cholesterinsynthese eine wesentliche Rolle, weshalb seine Konzentrationsminderung eine herabgesetzte Cholesterinsynthese nach sich ziehen könnte. Nach RUDOLPH, BARTOSCHEK et al. (1972) haben diese Theorien jedoch wegen der geringen täglichen Umsatzrate des Cholesterins nur spekulativen Charakter, weshalb die Autoren den oben beschriebenen Verdünnungseffekt infolge Zunahme des Plasmavolumens als Hauptursache für die intraoperative Änderung angeben. Einen rein passiven Verdünnungseffekt durch Infusion konnten OLTHOFF und KUNZE (1968) durch ihre Versuchsanordnung (2/3 der Patienten bekamen keine Infusion, 1/3 nur bis zu 250 ml) ausschließen.

Nach ADLERSBERG et al. (1970) und BUDDECKE (1971) unterliegt der Cholesterinspiegel nervalen und hormonellen Einflüssen: nach Cortison, ACTH und Insulinmangel findet sich vermehrt Cholesterin im Blut; diese Regulationen werden offenbar durch die Narkosewirkung unterdrückt.

Für die ß-Lipoproteide ermittelten wir einen intraoperativen Abfall von 9.4% (unter Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie) bzw. 8.2% (nach Flunitrazepam-Fentanyl). Diese Änderungen sind im Vergleich zu den Befunden nach Halothan oder Neuroleptanalgesie gering (KRÄMER, 1975; STAHL, 1975, sowie STOLZ und HELLER, 1973, berichten über ein intraoperatives Abfallen der ß-Lipoproteide um 20 - 30%) und entsprechen am ehesten den von STAHL (1975) nach Ketamine gefundenen Ergebnissen (-8%).

Als Ursache für das Absinken dieser Lipidfraktion müssen - gemäß ihrer Zusammensetzung - alle Faktoren diskutiert werden, die ihren Lipid- oder Proteinanteil während Narkose oder Operation beeinflussen. MENG (1972), MÖRL und HELLER (1969) sowie SOMMERKAMP (1969) berichten über allmähliches Ansteigen der ß-Lipoproteide im Serum nach Trauma und Schock, bedingt durch den Anstieg der Katecholamine, was darauf hinweisen könnte, daß die überschüssig mobilisierten Fettsäuren auf diesem Wege zum Fettgewebe zurückgebracht werden. Die intraoperativ erniedrigten Werte jedoch könnten neben den schon beim Cholesterin diskutierten Faktoren die verringerte Synthese von Lipoproteid-Proteinen in der Leber oder den beeinträchtigten Transport der Lipoproteine aus der Leber unter Narkosebedingungen als Ursache haben (MENG, 1972). Ein Einfluß der Muskelrelaxantien, den OLTHOFF und KUNZE (1967) bei der Untersuchung der Serumphosphatide gefunden haben, ist unwahrscheinlich, da wir depolarisierende und nicht depolarisierende Relaxantien angewandt haben, die nach Aussage der Autoren gegensätzlichen Effekt auf die Phosphatide haben.
Zu erwähnen wäre noch, daß STOLZ und HELLER (1973) bei Pa-

tienten unter Ketamine- Mono- Anaesthesie einen Anstieg der ß-Lipoproteine um 10 - 15% ermittelten; sie schlossen daraus, daß es bei der Ketamin-Anaesthesie im Gegensatz zu den herkömmlichen Narkoseverfahren nicht zu einer Depression im Bereich des Lipidstoffwechsels kommt.

Die Literaturangaben über das Verhalten der Gesamtlipide während verschiedener Narkosearten weisen übereinstimmend einen intraoperativen Abfall dieses Parameters nach. Die von GERHARD et al. (1971), RUDOLPH, BARTOSCHEK et al. (1972) und VONTIN, GRUBISIC et al. (1975) gefundenen Erniedrigungen um meist weniger als 10% nach Halothan, Thiopental oder Flunitrazepam stimmen mit unseren Ergebnissen nach Flunitrazepam-Ketamin überein, wobei die von uns gefundenen Abweichungen noch geringer (-4.6%), jedoch statistisch nicht gesichert waren. Nach Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie ermittelten wir sogar kein intraoperatives Abweichen vom Ausgangswert. GERHARD et al. (1971) und KRÄMER (1975) fanden bei Patienten unter Thiopental-Halothan-Lachgas-Narkose intraoperativ signifikant um 14 bzw. 18% gefallene Werte. Dabei konnten die ersteren zeigen, daß die Gesamtlipidkonzentration unter kombinierter Anwendung von Halothane, Thiopental und Lachgas stärker abfällt als unter reiner Halothane-Lachgas-bzw. Thiopental-Lachgas - Narkose, woraus man die synergistische Wirkung der beiden Narkotika auf die Regelung des Plasmalipidspiegels erkennt. Bei den nicht kombinierten Narkosen war hier der Operationsbeginn erst ca. 90 min. nach Narkoseeinleitung, wodurch die Untersucher darstellen konnten, daß der operative Eingriff selbst die Höhe der Gesamtlipidkonzentration offenbar nicht beeinflußt.

Als Ursache für die erniedrigten Gesamtlipidwerte kommen wiederum alle Faktoren in Frage, die die einzelnen Lipid-Fraktionen beeinflussen. RUDOLPH, BARTOSCHEK et al. (1972) haben ihre Untersuchungsergebnisse rechnerisch analysiert und dabei erkannt, daß neben der erwähnten Plasmaverdünnung durch interstitielle Flüssigkeit noch andere Mechanismen bei der Be-

einflussung der Gesamtlipide beteiligt sein müssen. So diskutieren GERHARD et al. (1971) eine primäre Störung des Leberstoffwechsels mit nachfolgender verminderter Sekretion von Lipoproteinen. TESCHKE und OEHMIG (1972) deuten die Verminderung der Gesamtlipide nach Halothan-Narkose als die Folge einer verminderten hepatischen Abgabe von Lipiden in die Blutbahn oder einer erhöhten Aufnahme in die Zellen des Organismus. Letztere Theorie findet Bestätigung durch die Untersuchungen von FEISE (1968), der bei Ratten nach Chloroform- und Halothan-Narkose Konzentrationszunahmen der Gesamtlipide und TG in der Leber ermittelte.

Alle Lipidfraktionen mit Ausnahme der UFS waren unmittelbar und 24 Std. nach der Operation noch erniedrigt, was vielleicht durch die Eliminationsart von Flunitrazepam, Ketamin und Fentanyl erklärt werden kann: ihr Abbau findet in der Leber statt, die Metabolisierung und Ausscheidung benötigt einige Tage (die Halbwertszeit von Flunitrazepam beträgt nach WENDT (1976) 19 Stunden). Die Werte der Cholesterin-Fraktionen und der ß-Lipoproteide zeigten postoperativ eine Tendenz zur Normalisierung, die nach Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie größer war als nach Flunitrazepam-Ketamin. Ob hierbei Unterschiede zwischen den Komponenten der beiden Kombinationsnarkosen bezüglich Narkosetiefe oder Metabolisierungsdauer eine Rolle spielen, muß offen bleiben, da diese Faktoren nicht untersucht wurden.

Für das ATP fanden wir intraoperativ um 3.5% (während Flunitrazepam-Ketamin -Anaesthesie) bzw. 6.8% (nach Flunitrazepam-Fentanyl) erniedrigte Serumkonzentrationen. Diese Werte sind zu vergleichen mit den Ergebnissen von SANNIG (1974), der bei 10 Patienten während Halothan-Narkose um 4,5% gesunkene ATP-Spiegel ermittelte, sowie SCHWEIZER und HOWLAND (1969), die bei 332 Patienten nach Halothan oder Halothan-Thiopental nur minimale Änderungen der ATP-Blutkonzentration festgestellt haben. HOFFMANN (1976) fand nach Gammahydroxybuttersäure (-24%), STAHL (1975) nach Neuroleptanalgesie (-11%) größere Abweichungen. BIEBUYCK et al. (1972) ermittelten bei Ratten wäh-

rend Halothan-Narkose um 12% abgefallene ATP-Konzentrationen im Lebergewebe.

Als Ursache für die erniedrigten ATP-Werte kommen sowohl erhöhter ATP-Verbrauch als auch herabgesetzte Bereitstellung in Betracht. Einen erhöhten Energieverbrauch nach Operationstrauma infolge Steigerung des Ruhe-Nüchtern-Umsatzes und der Körpertemperatur stellte BÜNTE (1968) an 120 chirurgischen Patienten fest.
Außerdem wird unter dem Einfluß der Streßhormone vermehrt ATP benötigt für die Synthese des 3', 5'-cyclischen AMP, dessen Rolle während Streß-Situationen schon beschrieben wurde.

Für eine verminderte Bereitstellung von ATP sprechen die Befunde von SCHEIBE (1967), der sowohl an Versuchstieren als auch an Patienten eine verminderte Energieproduktion im posttraumatischen und postoperativen Schock ermittelte. Dabei fielen sowohl ATP als auch die Quotienten ATP/ADP und ATP/AMP im Blut ab. Als Ursache diskutiert der Autor eine durch die azidotische Stoffwechsellage bedingte Glucoseverwertungsstörung. Diese Annahme wird gestützt durch die Untersuchungen von HOCKERTS und LAMPRECHT (1957), die - im Gegensatz zu DENNEMANN (1961) - bei narkotisierten Hunden während Glucosebelastung einen ATP-Abfall fanden, während die Werte nach Fructosegabe anstiegen.

Eine Verminderung der ATP-Produktion als Folge der Störung des Elektronentransportes zwischen NADH und O_2 durch Halothan diskutieren BIEBUYCK et al. (1972). Die Autoren gehen sogar so weit zu vermuten, daß der hauptsächliche Angriffspunkt von Halothan in der Leber eine Störung der ATP-Synthese sei.

Schließlich muß noch ein Einfluß der Plasmaverdünnung erwogen werden. Nach DENNEMANN (1961) nimmt die ATP-Konzentration des Vollblutes in dem gleichen Ausmaß zu wie der Hämatokritwert. So dürften mit den bei RUDOLPH, HAUG und WEIS (1972) sowie VONTIN, GRUBISIC et al. (1975) beschriebenen erniedrigten Hämatokritwerten während Narkose und Operation wohl auch erniedrigte ATP-Werte einhergehen.

Die ATP-Werte unmittelbar und 24 Std. nach der Operation verhielten sich in der Flunitrazepam-Ketamin- und auch der Flunitrazepam-Fentanyl-Gruppe nicht tendenziös; dabei ist die Aussagekraft wegen der fehlenden Signifikanz gering.

Zusammenfassend muß nach der bisherigen Diskussion bemerkt werden, daß es unmöglich ist, die Wirkung der Anaesthetika gänzlich zu isolieren von OP-Streß, psychischem Zustand des Patienten etc. Nach den Ergebnissen einiger Autoren, denen es durch ihren Versuchsaufbau gelungen ist, wenigstens den chirurgischen Streß auszuklammern, liegt die Vermutung nahe, daß es sich bei den intraoperativen Anstiegen der UFS und des freien Glycerins um eine primäre Folge des Operationsstresses handelt - wobei die Narkose wahrscheinlich noch einen dämpfenden Einfluß ausübt -, während die erniedrigten Werte der anderen Lipidfraktionen als primäre Ursache den Einfluß der Narkose haben könnten. Bei der Untersuchung der Lipidstoffwechselbeeinflussung durch neue Präparate hat die Frage OP-Streß oder Narkose jedoch nach BOGER und TORNETTA(1966) untergeordnete Bedeutung, da man den OP-Streß ja wieder in die Ergebnisse mit einbeziehen muß, um zu beantworten, ob die Präparate ein Risiko bedeuten.

Gruppenvergleiche

In Übereinstimmung mit SCHLIERF und KAHLKE (1972) fanden wir eine Abhängigkeit der Blutlipidwerte von Alter und Geschlecht der Patienten: die präoperativen Mittelwerte aller Lipidfraktionen mit Ausnahme der UFS lagen in den Altersgruppen der Patienten ab 40 Jahre höher als bei den jüngeren Patienten. Desgleichen ermittelten wir in der Gruppe männlicher Patienten höhere Lipidwerte (Ausnahmen: UFS und ß-Lipoproteide) als in der Gruppe weiblicher Patienten. Dabei entsprach in beiden Geschlechtsgruppen das Verhältnis Größe zu Gewicht der Norm.
Dagegen konnten wir keine Anhaltspunkte finden, daß das Verhalten der Lipidstoffwechselparameter während und nach der Operation je nach Alter und Geschlecht unterschiedlich sein könnte.

Einzelne markante Unterschiede zwischen den Gruppen unter Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie waren zwischen den entsprechenden Gruppen unter Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie nicht zu erkennen oder sogar gegenläufig.
Auch bei der Untersuchung, welchen Einfluß die Operationsdauer auf die Änderung der Lipidstoffwechselparameter hat, kamen wir zu keinen gesicherten Ergebnissen, obwohl bei den Patienten unter Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie bei längerer OP-Dauer die UFS intraoperativ deutlicher angestiegen und bis zum 24h-Wert erhöht geblieben waren. Dies würde die Befunde von CLARKE et al. (1970) bestätigen, die eine direkte Abhängigkeit der UFS-Mobilisation vom Schweregrad des Operationsstresses ermittelt hatten.
Weiterhin fanden wir in der Gruppe OP-Dauer $\geqq$ 2 Std. im Vergleich mit der Gruppe kürzerer OP-Dauer intra- und postoperativ stärker erniedrigte Werte des freien Cholesterins, was wiederum auf einen stärkeren Einfluß der Narkose und Plasmaverdünnung bei längerer OP-Dauer schließen ließe. Jedoch konnten diese Befunde bei den Gruppen unter Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie nicht bestätigt werden.

Besprechung der Produktmomentkorrelationen

Das Ziel dieser Untersuchung war herauszufinden, ob die nach Wirkung dosierten Narkosekomponenten eine direkte quantitative Beziehung zu Patientendaten wie Alter und Gewicht oder zur Operationsdauer haben. Bestünden solche Korrelationen, wäre dies nicht nur eine gute Richtlinie für den Anaesthesisten, sondern würde vielleicht auch zur Diskussion beitragen, warum in der einen oder anderen der nach Patientenalter, Patientengewicht bzw. Operationsdauer aufgeschlüsselten Untergruppen Unterschiede im Verhalten der Lipidstoffwechselparameter während und nach Narkose und Operation bestehen können.

Bei den Patienten unter Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie ermittelten wir solche Zusammenhänge zwischen den (Einleitungs- und Gesamt-)

Dosen beider Narkosekomponenten und dem Patientengewicht. Die Korrelation Einleitungsdosis Flunitrazepam-Patientengewicht wurde darüber hinaus noch in 5 der 8 Untergruppen bestätigt. Da diese Korrelationen positiv sind und somit die korrelierenden Faktoren direkt proportional zueinander sind, würde das bedeuten, daß bei Patienten mit größerem Gewicht höhere Narkotika-Dosen erforderlich sind, um den Narkosezustand zu erreichen. Daraus könnten wir schließen, daß für die männlichen Patienten wegen ihres höheren Durchschnittsgewichtes (s. Gruppenvergleiche!) eine größere Narkotikamenge verabreicht werden müßte. Tatsächlich fanden wir in der Gruppe männlicher Patienten unter Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie einen nur halb so starken Anstieg der UFS wie in der Gruppe weiblicher Patienten, was wiederum unsere Vermutung untermauern würde, daß erstens der streßbedingte UFS-Anstieg durch die Narkose gedämpft wird und zweitens dieser Einfluß direkt abhängt von der verabreichten Narkotikamenge.

Jedoch wurden bei den Patienten unter Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie obige Korrelationen nicht gefunden. Statt dessen ermittelten wir in dieser Hauptgruppe quantitative Beziehungen der Flunitrazepam- und Fentanyldosen untereinander, was aber keinen Raum für Interpretationen läßt.
So konnten also auch die Ergebnisse der Korrelationsanalysen unter Flunitrazepam-Ketamin nicht durch die Ergebnisse unter Flunitrazepam-Fentanyl bestätigt werden. Über die Ursache dieser Diskrepanz haben wir keine Vorstellung, doch könnten unsere Befunde vielleicht Anstoß zu weiteren Untersuchungen sein.

VII. Zusammenfassung

Bei 30 Patienten unter Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie und 15 Patienten unter Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie wurden je eine praeoperative, eine intraoperative und 2 postoperative Blutentnahmen durchgeführt und folgende Parameter bestimmt: unveresterte Fettsäuren, freies, verestertes und Gesamtcholesterin, ß-Lipoproteide, Gesamtlipide und ATP. Während bei beiden Narkosearten intraoperativ die UFS anstiegen, waren alle anderen Parameter erniedrigt. Dieses Verhalten führten wir zurück für die UFS auf gesteigerte Lipolyse vor allem infolge des Operationsstresses, für die anderen Lipidstoffwechselparameter hauptsächlich auf einen Verdünnungs- und Dämpfungseffekt während der Narkose.

Beim Vergleich der beiden Narkosearten fiel auf, daß nach Flunitrazepam-Fentanyl der UFS-Anstieg größer, die Abfälle der anderen Parameter mit Ausnahme des ATP etwas geringer waren bzw. deutlichere Tendenz zur postoperativen Normalisierung zeigten.

Die Patienten wurden nach Alter, Geschlecht sowie Operationsdauer eingeteilt, um den Einfluß dieser Faktoren auf den Lipidstoffwechsel zu untersuchen. Dabei ergab sich bei den Patienten unter Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie als bemerkenswertester Befund ein größerer UFS-Anstieg in der Gruppe weiblicher Patienten und in der Gruppe der längeren OP-Dauer, was aber durch die Ergebnisse unter Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie nicht bestätigt werden konnte.

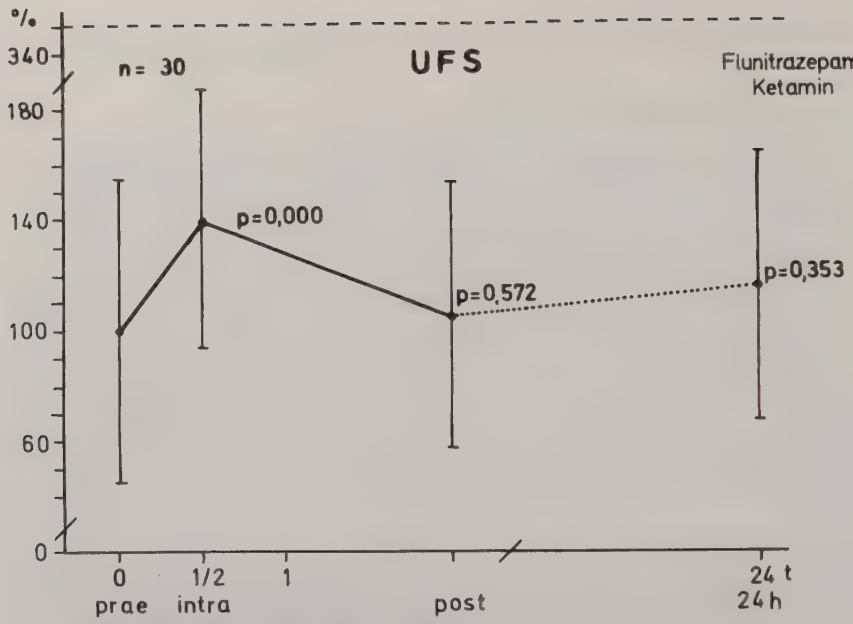
Mittels Korrelationsanalysen untersuchten wir, ob ein Zusammenhang zwischen Patientendaten wie Alter, Gewicht oder OP-Dauer und den verabreichten Narkotikadosen besteht. Dabei konnten die unter Flunitrazepam-Ketamin-Anaesthesie gefundenen Korrelationen zwischen den Narkotikadosen und dem Patientengewicht wiederum durch die Ergebnisse unter Flunitrazepam-Fentanyl-Anaesthesie nicht bestätigt werden.

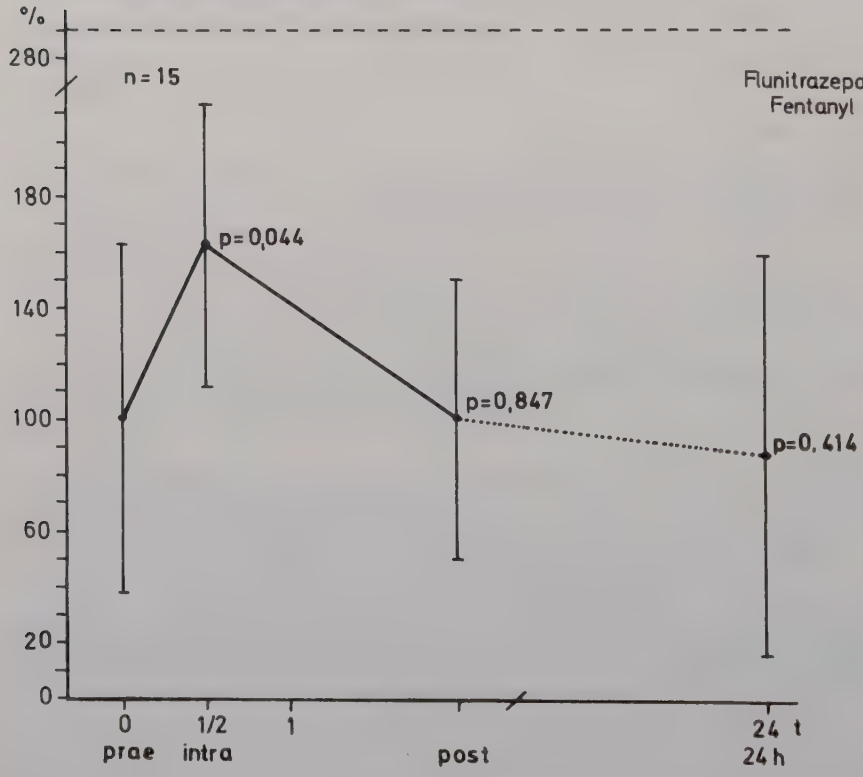
VIII. Graphische Darstellungen und tabellarischer Anhang

Zeichenerklärung:

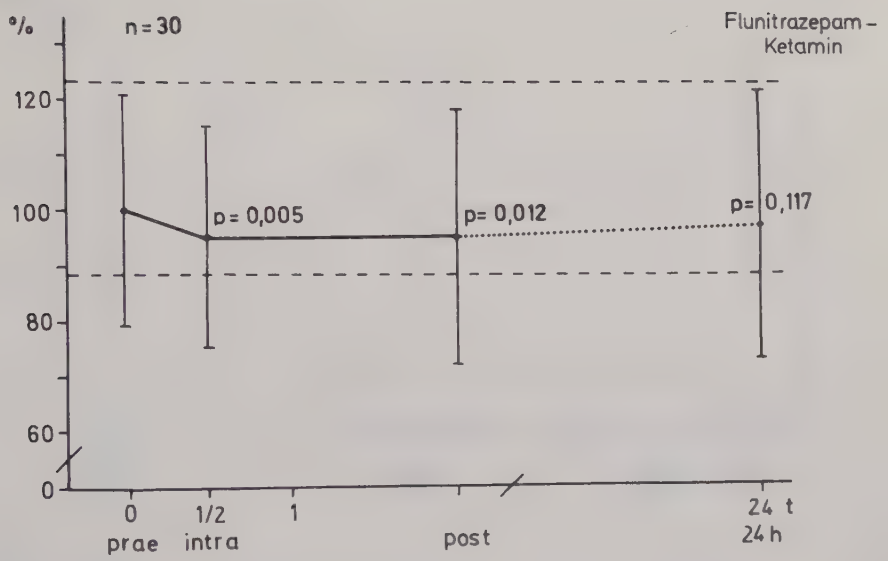
Bei den graphischen Darstellungen wurde auf der Zeitskala der Abschnitt zwischen 3. und 4. Blutentnahme stark gerafft, weshalb die Verbindungslinie der dazugehörigen Wertepunkte nicht durchgehend gezeichnet wurde. Die Standardabweichungen wurden von dem jeweiligen Mittelwert ausgehend nach oben und unten abgetragen. Die gestrichelten Linien geben den Normbereich der einzelnen Parameter an; die Werte beziehen sich auf die Angaben der Firma "Biochemica Boehringer" (Mannheim) bzw. Haury (München), mit deren Testpackungen wir unsere Bestimmungen durchführten.

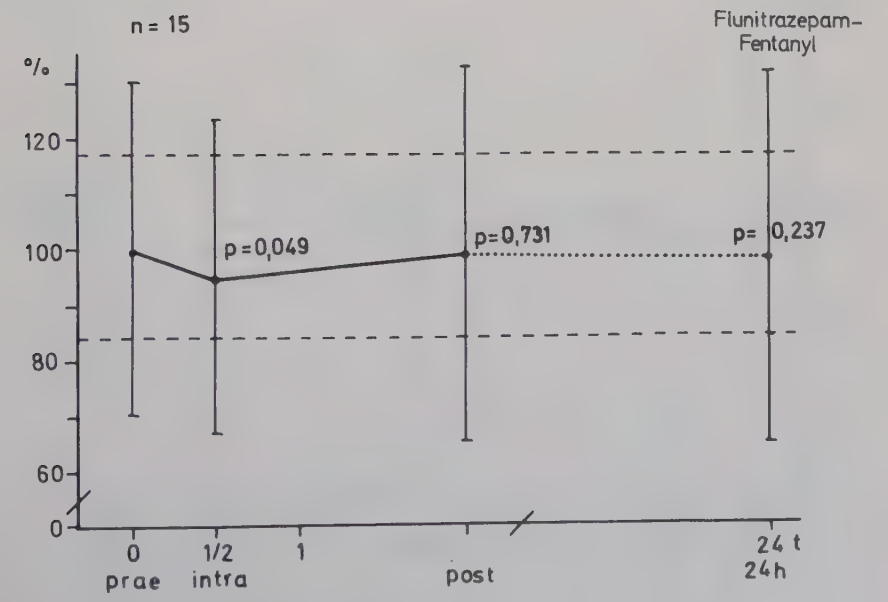
Bei den Tabellen bezeichnet x die Mittelwerte der einzelnen Parameter, Sx deren Standardabweichungen und p die Signifikanzwahrscheinlichkeit. Die unterschiedlichen Patientenzahlen n sind darauf zurückzuführen, daß die 4. Blutentnahme (24h-Wert) bei einigen Patienten nicht durchgeführt werden konnte, oder daß eine Serumprobe hämolytisch und damit unverwertbar war.
Die Benennung von x und Sx ist bei den UFS mval/l, bei allen anderen Parametern mg/100 ml.


%
340
180
140
100
60
0
n= 30
UFS
Flunitrazepam-
Ketamin
p=0,000
p=0,572
p=0,353
0
prae
1/2
intra
1
post
24 t
24 h

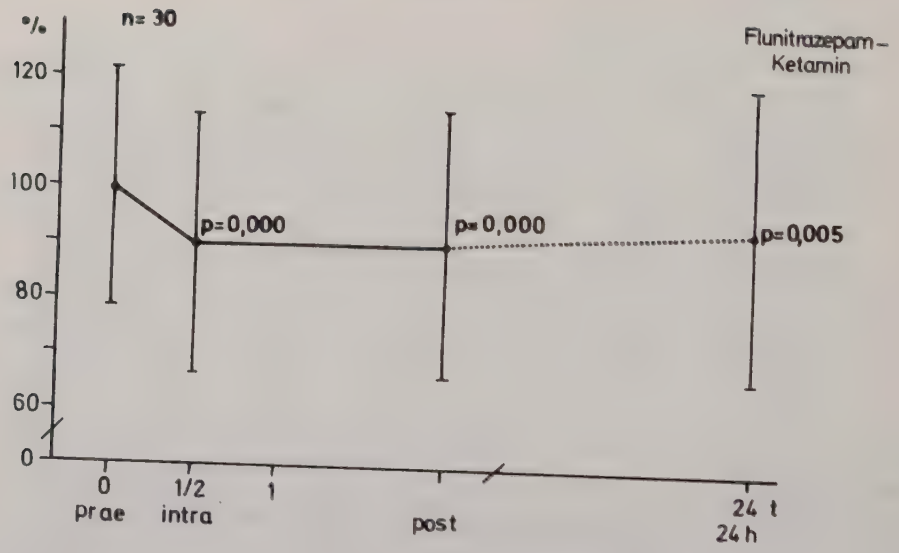

%
280
180
140
100
60
20
0
n=15
Flunitrazepam-
Fentanyl
p=0,044
p=0,847
p=0,414
0
prae
1/2
intra
1
post
24 t
24 h

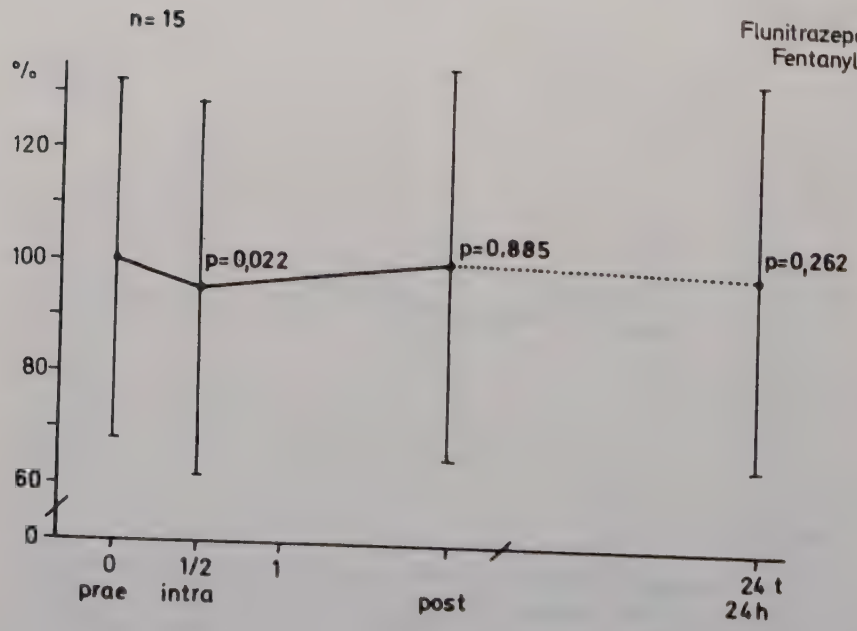
Gesamtcholesterin



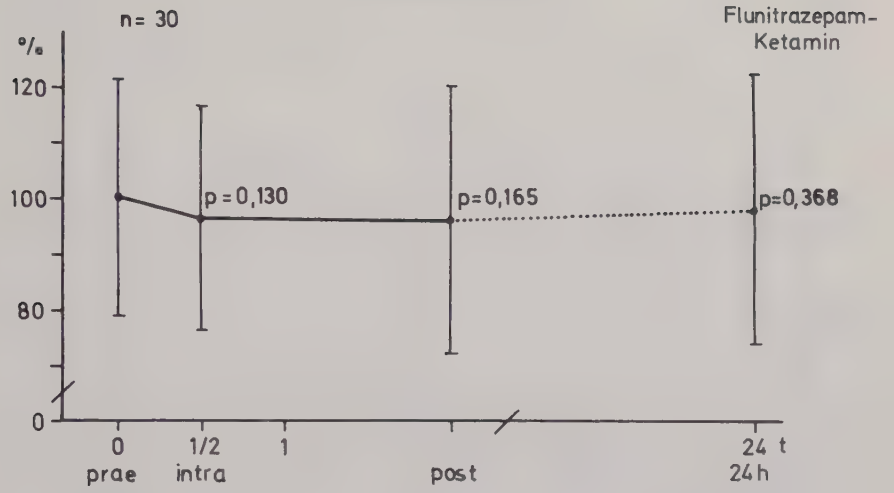


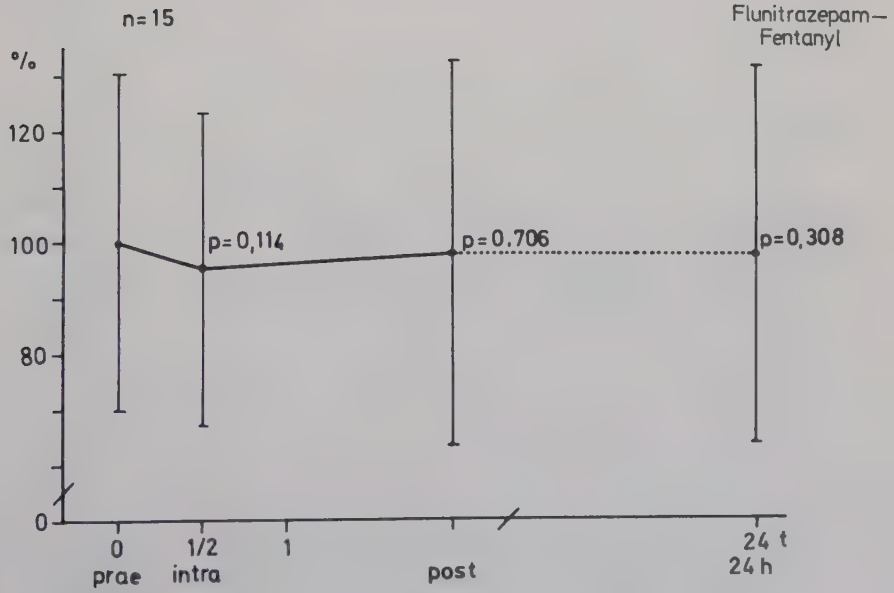
freies Cholesterin

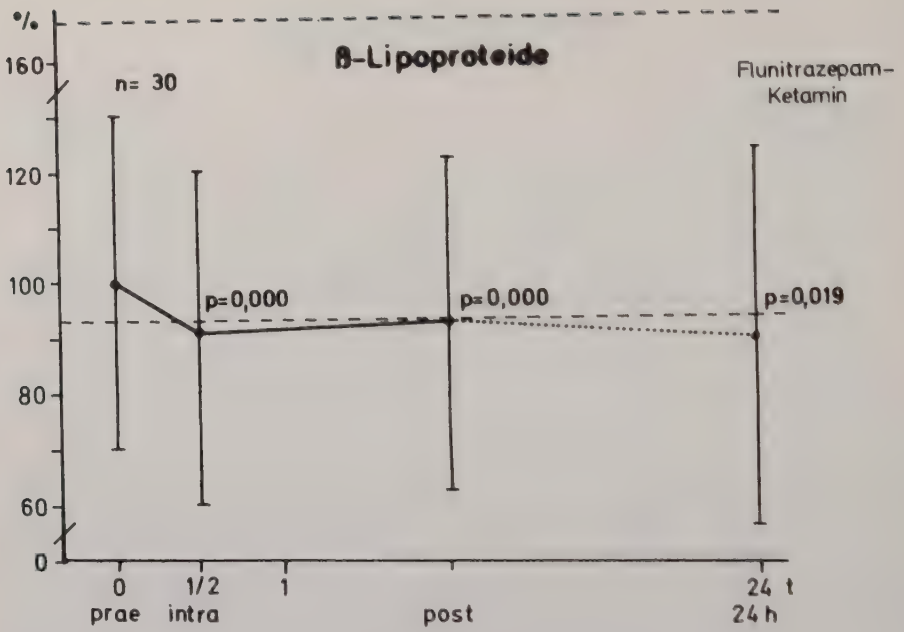


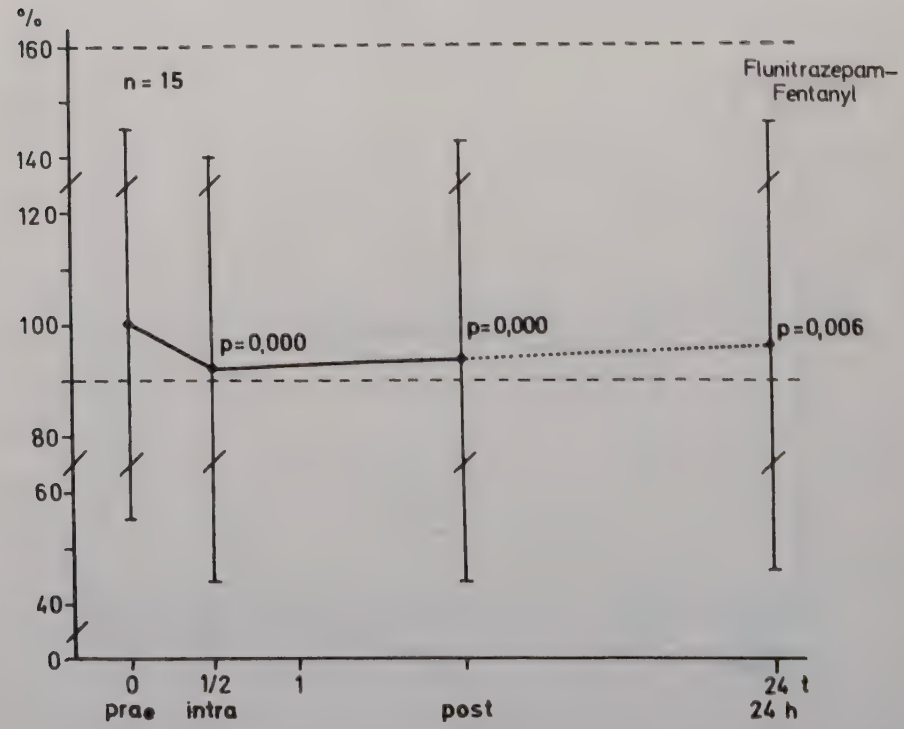


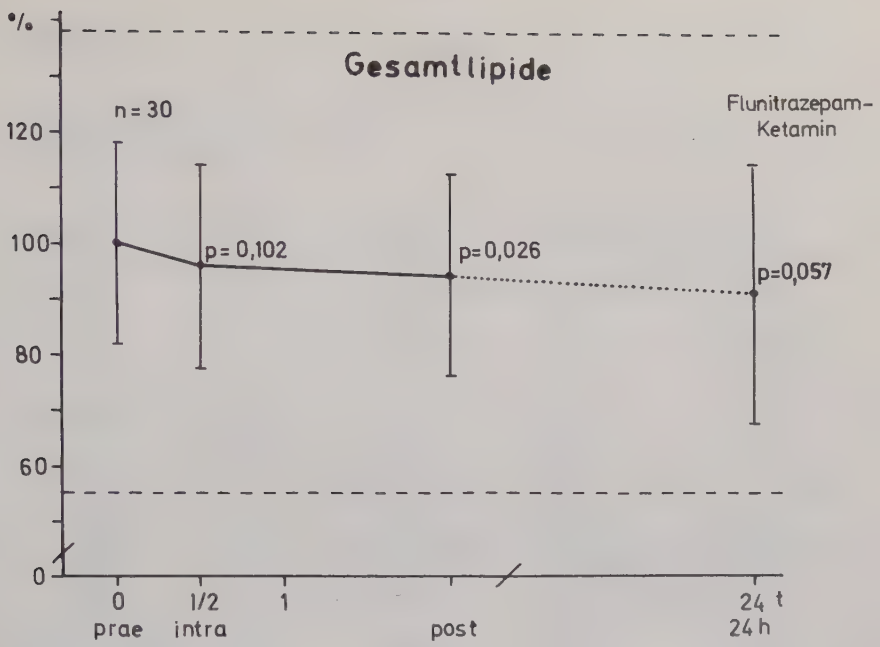
verestertes Cholesterin

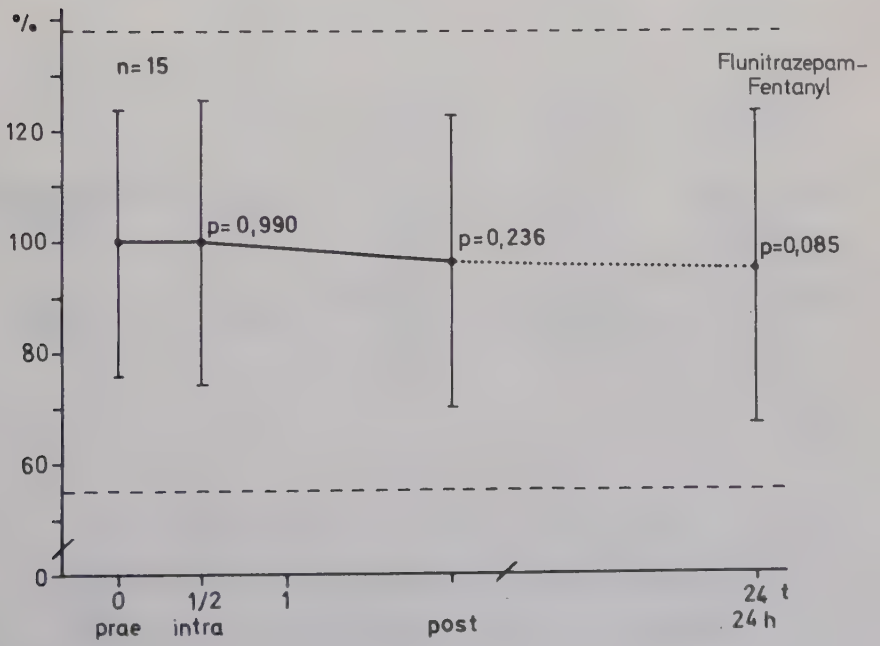




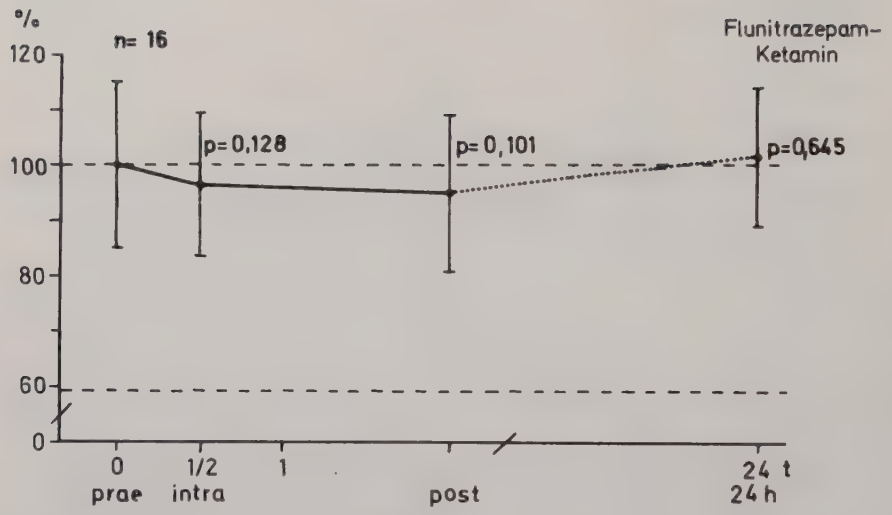

%
160
120
100
80
60
0
ß-Lipoproteide
n= 30
Flunitrazepam–
Ketamin
p=0,000
p=0,000
p=0,019
0
prae
1/2
intra
1
post
24 t
24 h

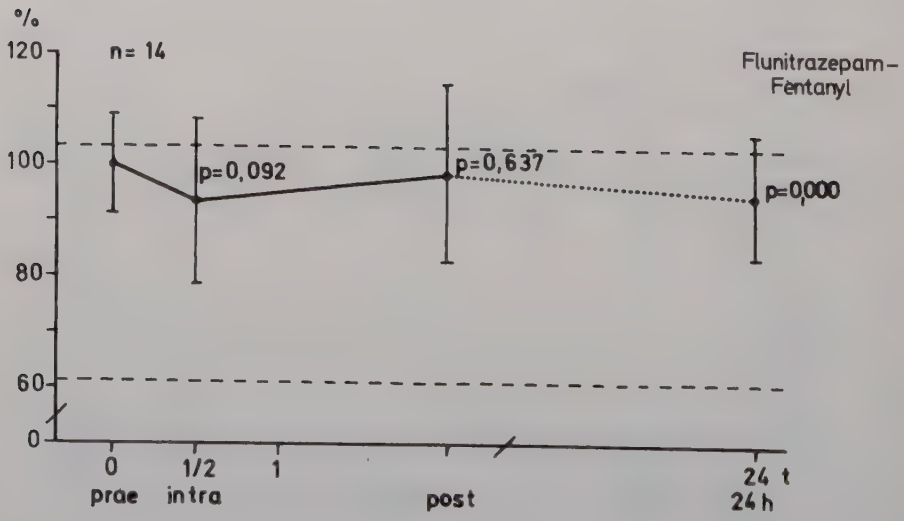

%
160
140
120
100
80
60
40
0
n = 15
Flunitrazepam–
Fentanyl
p=0,000
p=0,000
p=0,006
0
prae
1/2
intra
1
post
24 t
24 h


%
Gesamtlipide
n = 30
Flunitrazepam-
Ketamin
120
100
80
60
0
p = 0,102
p=0,026
p=0,057
0
prae
1/2
intra
1
post
24 t
24 h


%
n=15
Flunitrazepam-
Fentanyl
120
100
80
60
0
p= 0,990
p=0,236
p=0,085
0
prae
1/2
intra
1
post
24 t
24 h

ATP


%
n= 16
Flunitrazepam–
Ketamin
120
100
80
60
0
p= 0,128
p= 0,101
p=0,645
0
prae
1/2
intra
1
post
24 t
24 h


%
n= 14
Flunitrazepam–
Fentanyl
120
100
80
60
0
p= 0,092
p= 0,637
p=0,000
0
prae
1/2
intra
1
post
24 t
24 h

TABELLEN

1.1. Flunitrazepam - Ketamin

1.1.1. Gesamtgruppe

		prae	intra	post	24h
UFS	x	o,2o	o,28	o,21	o,23
	Sx	o,11	o,13	o,1o	o,11
	p		o,ooo	o,572	o,353
	n	3o	29	3o	26
Gesamtchol.		2o3,17	192,83	192,97	197,19
	Sx	41,7o	38,48	43,95	47,61
	p		o,oo5	o,o12	o,117
	n	3o	3o	3o	27
Fr. Chol.		52,21	46,88	47,16	48,31
	Sx	11,15	1o,94	11,21	12,65
	p		o,ooo	o,ooo	o,oo5
	n	3o	3o	3o	27
verest.Chol.		15o,96	145,95	145,81,	148,87
	Sx	32,o9	29,36	35,o5	36,43
	p		o,13o	o,165	o,368
	n	3o	3o	3o	27
ß-Lipoprot.		383,5o	347,4o	354,77	341,35
	Sx	114,39	1o3,35	1o7,64	115,35
	p		o,ooo	o,ooo	o,o19
	n	3o	3o	3o	26
Gesamtlipide		728,3o	7o2,o7	689,87	664,35
	Sx	132,27	13o,89	125,68	154,7o
	p		o,1o2	o,o26	o,o57
	n	3o	3o	3o	26
ATP		32,22	31,o9	3o,54	32,7o
	Sx	4,72	4,o2	4,24	4,o6
	p		o,128	o,1o1	o,645
	n	16	16	16	13

1.1. Flunitrazepam - Ketamin

1.1.2.1. a) Patienten unter 20 Jahre

		prae	intra	post	24h
UFS	x	0,24	0,32	0,28	0,25
	Sx	0,14	0,11	0,08	0,06
	p		0,178	0,410	0,854
	n	5	5	5	5
Gesamtchol.		184,40	184,20	186,40	185,20
	Sx	52,80	50,60	43,32	42,82
	p		0,983	0,866	0,955
	n	5	5	5	5
fr. Chol.		45,36	41,74	42,38	43,06
	Sx	15,33	17,23	14,34	13,26
	p		0,103	0,306	0,585
	n	5	5	5	5
verest.Chol.		139,04	142,46	144,02	142,14
	Sx	38,24	33,71	29,99	30,25
	p		0,714	0,633	0,781
	n	5	5	5	5
ß-Lipoprot.		329,60	313,00	308,00	303,00
	Sx	132,95	144,14	113,87	137,34
	p		0,149	0,284	0,339
	n	5	5	5	5
Gesamtlipide		629,00	637,60	594,80	562,40
	Sx	87,56	139,35	170,65	119,81
	p		0,820	0,486	0,087
	n	5	5	5	5
ATP		32,40	31,10	30,33	34,23
	Sx	5,94	3,31	2,08	6,57
	p		0,491	0,509	0,065
	n	3	3	3	3

1.1. Flunitrazepam - Ketamin
1.1.2.1. b) Patienten von 20-39 Jahre

		prae	intra	post	24h
UFS	x	0,19	0,29	0,20	0,25
	Sx	0,12	0,14	0,10	0,12
	p		0,004	0,622	0,311
	n	16	16	16	14
Gesamtchol.		193,25	183,12	181,19	179,00
	Sx	31,42	29,19	37,32	35,84
	p		0,009	0,009	0,031
	n	16	16	16	14
Fr. Chol.		49,58	43,41	43,01	44,59
	Sx	8,03	7,63	8,00	11,16
	p		0,000	0,000	0,009
	n	16	16	16	14
verest. Chol.		143,67	139,72	138,18	134,41
	Sx	25,11	23,07	31,12	27,09
	p		0,224	0,216	0,101
	n	16	16	16	14
ß-Lipoprot.		376,56	331,75	338,50	324,50
	Sx	112,63	86,61	102,39	96,04
	p		0,000	0,002	0,026
	n	16	16	16	14
Gesamtlipide		708,25	662,00	667,69	640,64
	Sx	100,35	94,61	87,46	119,48
	p		0,053	0,013	0,043
	n	16	16	16	14
ATP		31,99	31,34	29,50	31,89
	Sx	5,44	3,96	4,15	2,99
	p		0,411	0,081	0,871
	n	8	8	8	7

1.1. Flunitrazepam - Ketamin

1.1.2.1. c) Patienten von 40-59 Jahre

		prae	intra	post	24h
UFS	x	0,18	0,22	0,17	0,21
	Sx	0,04	0,11	0,11	0,15
	p		0,499	0,826	0,649
	n	6	5	6	5
Gesamtchol.		236,83	216,33	223,50	241,33
	Sx	42,58	42,23	47,31	50,52
	p		0,143	0,326	0,581
	n	6	6	6	6
Fr. Chol.		60,57	56,72	58,28	59,68
	Sx	11,66	5,97	8,13	9,98
	p		0,214	0,403	0,577
	n	6	6	6	6
verest.Chol.		176,27	159,62	165,22	181,65
	Sx	32,11	37,52	41,58	41,38
	p		0,186	0,389	0.479
	n	6	6	6	6
ß-Lipoprot.		403,00	377,00	403,33	404,00
	Sx	75,53	76,38	75,12	77,66
	p		0,045	0,952	0,115
	n	6	6	6	5
Gesamtlipide		805,33	798,33	781,33	819,00
	Sx	130,84	128,30	124,53	204,43
	p		0,826	0,460	0,352
	n	6	6	6	5
ATP		33,53	29,80	32,77	32,00
	Sx	4,78	5,30	4,02	6,22
	p		0,059	0,634	0,105
	n	3	3	3	2

1.1. Flunitrazepam - Ketamin

1.1.2.1. d) Patienten ab 60 Jahre

		prae	intra	post	24h
UFS	x	0,25	0,34	0,24	0,18
	Sx	0,18	0,11	0,05	0,13
	p		0,175	0,879	0,500
	n	3	3	3	2
Gesamtchol.		220,00	212,00	205,67	222,00
	Sx	46,94	48,54	62,85	62,23
	p		0,501	0,306	0,246
	n	3	3	3	2
Fr. Chol.		60,90	54,30	55,00	53,40
	Sx	3,80	9,01	10,39	13,58
	p		0,167	0,283	0,408
	n	3	3	3	2
verest.Chol.		159,10	157,70	150,67	168,60
	Sx	43,54	40,05	52,78	48,65
	p		0,878	0,358	0,039
	n	3	3	3	2
ß-Lipoprot.		471,33	429,00	422,33	398,50
	Sx	156,95	157,95	165,74	275,06
	p		0,006	0,065	0,333
	n	3	3	3	2
Gesamtlipide		846,67	830,67	783,67	698,50
	Sx	230,95	159,52	99,17	79,90
	p		0,829	0,692	0,344
	n	3	3	3	2
ATP		30,90	32,00	31,70	35,20
	Sx	0,99	6,93	9,05	-
	p		0,837	0,911	-
	n	2	2	2	1

1.1. Flunitrazepam - Ketamin

1.1.2.2. männl. Patienten

		prae	intra	post	24h
UFS	x	0,22	0,30	0,23	0,23
	Sx	0,11	0,14	0,10	0,13
	p		0,010	0,653	0,852
	n	21	20	21	18
Gesamtchol.		207,43	194,33	195,29	198,42
	Sx	45,06	40,46	46,65	52,67
	p		0,007	0,026	0,113
	n	21	21	21	19
Fr. Chol.		53,41	47,37	47,53	49,43
	Sx	12,08	11,52	11,55	13,71
	p		0,000	0,000	0,005
	n	21	21	21	19
verest.Chol.		154,02	146,97	147,76	148,99
	Sx	34,38	30,92	37,67	40,61
	p		0,120	0,224	0,272
	n	21	21	21	19
ß-Lipoprot.		395,05	354,90	361,24	351,83
	Sx	113,28	102,77	107,00	111,56
	p		0,000	0,001	0,030
	n	21	21	21	18
Gesamtlipide		751,71	716,29	691,76	675,78
	Sx	148,18	143,38	138,15	175,46
	p		0,077	0,008	0,106
	n	21	21	21	18
ATP		34,01	31,71	31,10	33,54
	Sx	3,69	3,59	2,98	4,04
	p		0,000	0,000	0,207
	n	12	12	12	9

1.1. Flunitrazepam - Ketamin

1.1.2.2. weibl. Patienten

		prae	intra	post	24h
UFS	x	0,15	0,25	0,16	0,24
	Sx	0,11	0,11	0,06	0,07
	p		0,000	0,702	0,106
	n	9	9	9	8
Gesamtchol.		193,22	189,33	187,56	194,25
	Sx	32,66	35,45	38,90	35,66
	p		0,435	0,259	0,776
	n	9	9	9	8
Fr. Chol.		49,40	45,74	46,30	45,66
	Sx	8,55	10,00	11,01	10,01
	p		0,120	0,158	0,252
	n	9	9	9	8
verest.Chol.		143,82	143,59	141,26	148,59
	Sx	26,36	26,92	29,53	26,23
	p		0,946	0,471	0,655
	n	9	9	9	8
ß-Lipoprot.		356,56	329,89	339,67	317,75
	Sx	119,12	108,73	114,08	127,95
	p		0,058	0,125	0,309
	n	9	9	9	8
Gesamtlipide		673,67	668,89	685,44	638,63
	Sx	61,06	94,53	97,56	98,05
	p		0,864	0,546	0,359
	n	9	9	9	8
ATP		26,85	29,23	28,88	30,80
	Sx	3,19	5,24	7,24	3,93
	p		0,109	0,443	0,077
	n	4	4	4	4

1.1. Flunitrazepam - Ketamin

1.1.2.3. a) OP-Dauer< 2 Std.

		prae	intra	post	24h
UFS	x	0,19	0,27	0,19	0,20
	Sx	0,10	0,12	0,07	0,11
	p		0,016	0,799	0,987
	n	15	15	15	13
Gesamtchol.		201,80	189,53	184,33	193,15
	Sx	36,94	32,19	34,10	42,27
	p		0,039	0,000	0,178
	n	15	15	15	13
Fr. Chol.		51,85	47,71	47,35	47,96
	Sx	10,31	10,26	10,08	11,50
	p		0,001	0,005	0,160
	n	15	15	15	13
verest.Chol.		149.95	141,82	136,98	145,19
	Sx	28,28	24,39	27,51	32,80
	p		0,122	0,008	0,273
	n	15	15	15	13
ß-Lipoprot.		381,73	346,47	347,47	349,00
	Sx	108,41	92,77	83,72	90,00
	p		0,000	0,020	0,276
	n	15	15	15	13
Gesamtlipide		719,27	706,60	685,00	655,38
	Sx	140,36	132,20	106,44	116,77
	p		0,564	0,203	0,138
	n	15	15	15	13
ATP		29,89	28,99	29,67	30,18
	Sx	4,07	3,47	2,81	3,98
	p		0,332	0,858	0,505
	n	7	7	7	5

1.1. Flunitrazepam - Ketamin

1.1.2.3. b) OP-Dauer ≥ 2 Std.

		prae	intra	post	24h
UFS	x	0,20	0,30	0,23	0,27
	Sx	0,13	0,14	0,12	0,11
	p		0,011	0,384	0,177
	n	15	14	15	13
Gesamtchol.		204,53	196,13	201,60	200,93
	Sx	47,26	44,81	51,75	53,41
	p		0,074	0,596	0,380
	n	15	15	15	14
Fr. Chol.		52,56	46,05	46,97	48,64
	Sx	12,29	11,89	12,60	14,07
	p		0,000	0,000	0,009
	n	15	15	15	14
verest.Chol.		151,97	150,09	154,63	152,29
	Sx	36,49	33,97	40,26	40,44
	p		0,655	0,615	0,758
	n	15	15	15	14
ß-Lipoprot.		385,27	348,33	362,07	333,69
	Sx	123,88	116,26	129,92	139,61
	p		0,000	0,002	0,038
	n	15	15	15	13
Gesamtlipide		737,33	697,53	694,73	673,31
	Sx	127,92	134,04	146,09	189,87
	p		0,101	0,065	0,201
	n	15	15	15	13
ATP		34,03	32,72	31,22	34,28
	Sx	4,56	3,80	5,16	3,44
	p		0,268	0,077	0,797
	n	9	9	9	8

1.2. Flunitrazepam - Fentanyl

1.2.1. Gesamtgruppe

		prae	intra	post	24h
UFS	x	0,24	0,39	0,24	0,21
	Sx	0,15	0,20	0,12	0,15
	p		0,044	0,847	0,414
	n	15	15	15	12
Gesamtchol.		214,33	204,40	211,73	210,31
	Sx	63,06	57,64	71,62	70,45
	p		0,049	0,731	0,237
	n	15	15	15	13
fr. Chol.		51,22	48,85	51,39	50,73
	Sx	16,40	16,00	18,00	17,49
	p		0,022	0,885	0,262
	n	15	15	15	13
verest.Chol.		163,11	155,55	160,35	159,58
	Sx	49,14	43,63	55,71	54,61
	p		0,114	0,706	0,308
	n	15	15	15	13
ß-Lipoprot.		401,13	368,27	374,93	384,38
	Sx	181,06	177,90	184,65	191,78
	p		0,000	0,000	0,006
	n	15	15	15	13
Gesamtlipide		725,27	724,93	697,60	690,23
	Sx	174,96	184,50	185,19	196,14
	p		0,990	0,236	0,085
	n	15	15	15	13
AFP		31,00	28,89	30,46	29,28
	Sx	2,81	4,25	4,86	3,27
	p		0,092	0,637	0,000
	n	14	14	14	12

1.2. Flunitrazepam - Fentanyl

1.2.2.1. a) Patienten unter 40 Jahre

		prae	intra	post	24h
UFS	x	0,24	0,42	0,23	0,21
	Sx	0,19	0,19	0,11	0,17
	p		0,087	0,752	0,327
	n	8	8	8	7
Gesamtchol.		184,75	172,25	166,13	164,14
	Sx	34,45	22,36	22,06	12,59
	p		0,038	0,022	0,026
	n	8	8	8	7
Fr. Chol.		41,06	38,94	40,00	40,14
	Sx	11,23	10,00	9,97	6,86
	p		0,171	0,574	0,395
	n	8	8	8	7
verest.Chol.		143,69	133,31	126,14	124,00
	Sx	24,50	14,69	17,11	9,30
	p		0,047	0,028	0,014
	n	8	8	8	7
ß-Lipoprot.		287,37	261,25	255,63	265,29
	Sx	98,24	82,95	86,01	67,04
	p		0,000	0,000	0,052
	n	8	8	8	7
Gesamtlipide		607,75	619,50	575,88	555,00
	Sx	141,80	85,97	123,74	76,85
	p		0,738	0,363	0,097
	n	8	8	8	7
ATP		30,64	26,73	28,93	29,40
	Sx	3,48	1,95	5,80	4,70
	p		0,005	0,366	0,169
	n	7	7	7	6

1.2. Flunitrazepam - Fentanyl
1.2.2.1. b) Patienten über 40 Jahre

		prae	intra	post	24h
UFS	x	0,23	0,35	0,27	0,2o
	Sx	0,12	0,21	0,13	0,13
	p		0,324	0,329	0,787
	n	7	7	7	5
Gesamtchol.		248,14	241,14	263,86	264,17
	Sx	73,44	64,93	73,88	72,50
	p		0,442	0,182	0,349
	n	7	7	7	6
Fr. Chol.		62,83	60,17	64,40	63,08
	Sx	13,63	14,15	16,42	18,38
	p		0,084	0,238	0,536
	n	7	7	7	6
verest.Chol.		185,31	180,97	199,46	201,08
	Sx	62,10	52,69	59,62	56,69
	p		0,627	0,228	0,301
	n	7	7	7	6
ß-Lipoprot.		531,14	490,57	511,29	523,33
	Sx	168,10	181,93	173,93	199,63
	p		0,023	0,014	0,122
	n	7	7	7	6
Gesamtlipide		859,57	845,43	836,71	848,00
	Sx	92,26	197,59	140,79	172,53
	p		0,769	0,508	0,575
	n	7	7	7	6
ATP		31,36	31,06	32,00	29,17
	Sx	2,16	4,94	3,64	1,16
	p		0,884	0,647	0,001
	n	7	7	7	6

1.2. Flunitrazepam - Fentanyl

1.2.2.2. männl. Patienten

		prae	intra	post	24h
UFS	x	0,19	0,40	0,22	0,07
	Sx	0,07	0,27	0,08	0,02
	p		0,109	0,584	0,042
	n	6	6	6	4
Gesamtchol.		225,50	213,17	222,17	230,20
	Sx	77,20	60,81	84,12	86,44
	p		0,141	0,361	0,882
	n	6	6	6	5
Fr. Chol.		55,10	53,45	55,88	58,10
	Sx	17,82	17,64	20,40	22,40
	p		0,231	0,608	0,273
	n	6	6	6	5
verest. Chol.		170,40	159,72	166,28	172,10
	Sx	61,01	44,80	65,24	64,18
	p		0,170	0,143	0,955
	n	6	6	6	5
ß-Lipoprot.		460,17	437,33	439,33	467,80
	Sx	198,81	205,65	205,84	240,76
	p		0,040	0,047	0,731
	n	6	6	6	5
Gesamtlipide		748,83	799,33	757,67	777,20
	Sx	203,07	223,36	239,95	237,82
	p		0,221	0,748	0,084
	n	6	6	6	5
ATP		31,85	30,48	32,38	31,26
	Sx	3,63	5,16	4,86	4,01
	p		0,592	0,718	0,289
	n	6	6	6	5

1.2. Flunitrazepam - Fentanyl

1.2.2.2. weibl. Patienten

		prae	intra	post	24h
UFS	x	0,27	0,38	0,26	0,28
	Sx	0,19	0,15	0,14	0,13
	p		0,253	0,933	0,982
	n	9	9	9	8
Gesamtchol.		206,89	198,56	204,78	197,88
	Sx	55,49	58,37	66,47	61,46
	p		0,229	0,869	0,170
	n	9	9	9	8
Fr. Chol.		48,63	45,78	48,39	46,13
	Sx	15,92	15,07	16,78	13,22
	p		0,066	0,888	0,065
	n	9	9	9	8
verest.Chol.		158,26	152,78	156,40	151,75
	Sx	42,82	45,33	52,21	50,76
	p		0,404	0,882	0,271
	n	9	9	9	8
ß-Lipoprot.		361,78	322,22	332,00	332,25
	Sx	168,26	151,62	167,33	147,83
	p		0,000	0,000	0,000
	n	9	9	9	8
Gesamtlipide		709,56	675,33	657,56	635,88
	Sx	164,63	146,52	139,72	157,64
	p		0,363	0,137	0,000
	n	9	9	9	8
ATP		30,36	27,70	29,03	27,87
	Sx	2,03	3,28	4,63	1,82
	p		0,045	0,446	0,003
	n	8	8	8	7

1.2. Flunitrazepam - Fentanyl

1.2.2.3. a) OP-Dauer < 2Std

		prae	intra	posi	24
UFS	x	0,24	0,28	0,25	0,17
	Sx	0,13	0,18	0,14	0,11
	p		0,654	0,666	0,353
	n	7	7	7	5
Gesamtchol.		210,00	204,00	212,57	206,50
	Sx	56,40	57,56	58,98	70,59
	p		0,011	0,754	0,751
	n	7	7	7	6
fr. Chol.		51,27	48,61	50,97	47,90
	Sx	13,22	14,40	15,21	13,57
	p		0,114	0,835	0,179
	n	7	7	7	6
verest.Chol.		158,73	155,39	161,61	158,60
	Sx	45,23	45,78	46,50	58,76
	p		0,038	0,723	0,989
	n	7	7	7	6
ß-Lipoprot.		421,14	383,14	396,29	395,17
	Sx	146,48	145,46	157,55	165,35
	p		0,002	0,014	0,101
	n	7,	7	7	6
Gesamtlipide		756,57	713,71	686,29	680,33
	Sx	190,76	179,35	175,42	210,42
	p		0,381	0,045	0,309
	n	7	7	7	6
ATP		31,77	31,60	33,77	31,54
	Sx	3,39	4,21	3,39	3,61
	p		0,947	0,130	0,392
	n	6	6	6	5

1.2. Flunitrazepam - Fentanyl

1.2.2.3. b) OP-Dauer ≥ 2 Std.

		prae	intra	post	24h
UFS	x	0,23	0,48	0,24	0,23
	Sx	0,18	0,16	0,10	0,18
	p		0,039	0,954	0,929
	n	8	8	8	7
Gesamtchol.		218,13	204,75	211,00	213,57
	Sx	72,05	61,68	85,30	75,80
	p		0,165	0,583	0,256
	n	8	8	8	7
fr. Chol.		51,18	49,05	51,75	53,16
	Sx	19,70	18,28	21,19	21,07
	p		0,140	0,761	0,747
	n	8	8	8	7
verest.Chol.		166,95	155,70	159,25	160,41
	Sx	55,14	44,84	65,96	55,54
	p		0,220	0,536	0,248
	n	8	8	8	7
ß-Lipoprot.		383,63	355,25	356,25	375,14
	Sx	215,46	211,53	214,61	224,86
	p		0,058	0,000	0,059
	n	8	8	8	7
Gesamtlipide		697,88	734,75	707,50	690,14
	Sx	167,92	200,68	204,87	200,10
	p		0,237	0,753	0,138
	n	8	8	8	7
ATP		30,43	26,86	27,99	27.67
	Sx	2,35	3,15	4,39	1,91
	p		0,000	0,139	0,001
	n	8	8	8	7

2. Produktmomentkorrelationen

Var 8 = Einleitungsdosis Flunitrazepam
Var 9 = Einleitungsdosis Ketamin bzw. Fentanyl
Var 11 = Gesamtdosis Ketamin bzw. Fentanyl
Var 2 = Alter der Patienten
Var 4 = Gewicht der Patienten
Var 7 = Operationsdauer

2.1. Flunitrazepam - Ketamin

2.1.1. Gesamtgruppe (n=30) Signifikanzgrenze G = 0,361

	Var 8	Var 9	Var 11
Var 4	0,591	0,419	0,395
Var 11		0,451	

2.1.2.1. a) Patienten unter 20 Jahre (n=5) G = 0,878
Keine Korrelationen

b) Patienten 20 - 39 Jahre (n=16) G = 0,497

	Var 8	Var 9
Var 4	0,694	
Var 11		0,497

c) Patienten 40 - 59 Jahre (n=6) G = 0,811
Keine Korrelationen

d) Patienten ab 60 Jahre (n=3) G = 0,997

	Var 8	Var 9
Var 4	0,999	0,998
Var 7	-1,000	-0,999
Var 8		1,000

2.1.2.2. a) männl. Patienten (n=21) G = 0,433

	Var 8	Var 9
Var 4	0,549	0,549
Var 11		0,536

b) weibl. Patienten (n=9) G = 0,666
Keine Korrelationen

2.1.2.3. a) OP-Dauer 2 Std. (n=15) G = 0,514

	Var 8	Var 9
Var 2		0,595
Var 4	0,631	

B) OP-Dauer 2 Std. (n=15) G = 0,514

	Var 8
Var 4	0,602

2.2. Flunitrazepam - Fentanyl

2.2.1. Gesamtgruppe (n=15) G = 0,514

	Var 8	Var 9	Var 11
Var 7	0,529		0,582
Var 8		0,880	0,792
Var 11		0,736	

2.2.2.1. a) Patienten unter 40 Jahre (n=8) G = 0,707

	Var 9	Var 11
Var 7		0,779
Var 8		0,801
Var 11	0,745	

b) Patienten ab 40 Jahre (n=7) G = 0,754

	Var 8	Var 9	Var 11
Var 7	0,840	0,802	
Var 8		0,956	0,786
Var 11		0,767	

2.2.2.2. a) männl. Patienten (n=6) G = 0,811

	Var 8	Var 9	Var 11
Var 7	0,828		
Var 8		0,941	0,870
Var 11		0,853	

b) weibl. Patienten (n=9) G = 0,666

	Var 9	Var 11
Var 7		0,696
Var 8	0,769	0,731

2.2.2.3. a) OP-Dauer 2 Std. (n=7) G = 0,754

	Var 9	Var 11
Var 4		0,848
Var 8	0,849	
Var 11	0,764	

b) OP-Dauer 2 Std. (n=8) G = 0,707

	Var 9	Var 11
Var 8	0,886	0,841

IX. Literaturverzeichnis

1. ADLERSBERG, D., SCHAEFER, L.E., DRITCH, R.:
   Effects of cortisone and adrenocorticotropin (ACTH) on serum lipids in man.
   Proc. Soc. exp. Biol. 74, 877-880 (1950)

2. ADRIANI, J.:
   The pharmacology of anesthetic drugs.
   S. 307-311 u. 389-398, Verlag Thomas Springfield (1962)

3. AHNEFELD, F.W., FREY, R.:
   Untersuchungen über den Plasma-Katecholaminspiegel nach Operationen und Traumen.
   Anaesthesist 14, 36-38 (1965)

4. ALLGÖWER, M., BURCKHARDT, P. u.GRUBER, U.F.:
   Zur Problematik des posttraumatischen Katabolismus.
   in: Anaesthesiologie u. Wiederbelebung, 6, 13-19, Verlag Springer, Berlin (1966)

5. ALLISON, S.P., TOMLIN, P.J., CHAMBERLAIN, M.J.:
   Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism.
   Brit. J. Anaesth. 41, 588-593 (1969)

6. BENKE, A., BALOGH, A. u. REICH-HILSCHER, B.
   Der Einfluß von Flunitrazepam (Rohypnol) auf die Atmung.
   Klin. Wschr. 87, 656-658 (1975)

7. BETLERI, J.:
   Katecholaminbestimmung während verschiedener Narkoseverfahren.
   Anaesthesist 19, 257-258 (1970)

8. BIEBUYCK, J.F.:
   Effects of anaesthetic agents on metabolic pathways: fuel utilisation and supply during anaesthesia.
   Brit. J. Anaesth. 45, 263-268 (1973)

9. BIEBUYCK,J.F., LUND,P. a. KREBS,H.A.:
   The effects of halothane (2-Bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethane) on glycolysis and biosynthetic processes of the isolated perfused rat liver.
   Biochem. J. 128, 711-720 (1972)

10. BLOOR, W.R.:
    Studies on blood fat. I. Variations in the fat content of the blood under approximately normal conditions.
    J. biol. Chem. 19, 1-24 (1914)

11. BÖHLE, E., DITSCHUNEIT, H., MELANI, F., BEYER, J., SCHÖFFLING, K. u. PFEIFFER, E.F.:
Über die Regulation der unveresterten Fettsäuren.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1083-1089 (1966)

12. BOGER, W.P., TORNETTA, F.J.:
Neuroleptanalgesie und Leberfunktion.
In: Anaesthesiolog. und Wiederbelebung Bd. 9, 113-130, Springer Berlin Heidelberg (1966)

13. BRECH, W.J. u. GORDON, E.S.:
Die physiologische Rolle des Fettgewebes.
Klin. Wschr. 45, 905-917 (1967)

14. BRÜCKNER, R.:
Wechselwirkung von Kalium-Magnesium-Aspartat auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel bei Patienten unter Allgemeinanaesthesie.
Med. Dissertation, Tübingen 1976

15. BUDDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie.
4. Auflage, Walter de Gruyter Berlin 1974

16. BÜCHER, Th.:
Über ein phosphatübertragendes Gärungsferment.
Biochim. biophys.Acta (Amst.) 1, 292-314 (1947)

17. BÜNTE, H.:
Der Energiehaushalt der chirurgischen Patienten.
Bruns' Beitr.klin.Chir.216, 577-586 (1968)

18. BUNKER, J.P., VANDAM, L.D.:
Effects of anesthesia on metabolism and cellular functions.
Pharmacol.Rev.17, 183-263 (1965)

19. CHABROL, E., BÖSZÖRMENYI, M. et FALLOT, P.:
Les lipides du sérum sanguin sous l'angle de la réaction sulfo-phospho-vanillique.
Sem. Hôp. Paris 25, 3446-3452 (1949)

20. CHERNICK, S.S. u. CHAIKOFF, J.L.:
Insulin and hepatic utilisation of glucose for lipogenesis.
J. biol. Chem. 186, 535-542 (1950)

21. CLARKE, R.S.J., JOHNSTON, H., SHERIDAN, B.:
The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids.
Brit.J.Anaest. 42, 295-299 (1970)

22. COOPERMAN, L.H.:
Plasma free fatty acid levels during general anaesthesia and operation in man.
Brit.J.Anaesth. 42, 131-135 (1970)

23. CORSSEN, G., MIYASAKA, M., DOMINO, E.F.:
Dissociative Anaesthesie mit Ketamine.
in: Anaesthesiologie u.Wiederbelebung Bd.40, 64-69, Springer Berlin Heidelberg 1969

24. CRUSIUS, H.G.:
Zur Frage der Ausschaltung unangenehmer postnarkotischer Träume u. Angstzustände mit motorischer Unruhe nach dissoziativer Anaesthesie mit Ketamine.
Anaesthesist 20, 157-158 (1971)

25. DE CASTRO, J.:
Atar-analgesia with Ro5-4200, pancuronium and fentanyl or ketamine.
Anaesthesiology; Proceedings of the 5th world congress of anaesthesiologists. Kyoto, 19.-23.9.1972

26. DE CASTRO, J.u. MUNDELEER, P.:
Die Neuroleptanalgesie.
Anaesthesist 11, 10-17 (1962)

27. DENNEMANN, H.:
Enzymatische Bestimmung von Adenosintriphosphat im Vollblut.
Z. ges. exp. Med. 134, 335-340 (1961)

28. DIECKMANN, W., FRANK, W.u. SCHLOTTER, C.:
Der Einfluß von Rohypnol auf die Atmung.
In: Hügin/Hossli/Gemperle. Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie,
F.Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13.6.1975)

29. DIEM, K.u. LENTNER, C.:
Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975, 7.Ausgabe

30. DOENICKE, A.:
Die Neuroleptanalgesie bei Leberkranken.
In: Die Neuroleptanalgesie - Bilanz einer Methode
Ed. Rügheimer, E. u.D.Heitmann, S.55-66
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975

31. DOLE, V.P.:
A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J. Clin. Invest. 35, 150-154 (1956)

32. DUNCOMBE, W.G.:
The colorimetric mikro-determination of non-esterified fatty acids in plasma.
Clin. Chim. Acta 9, 122-125 (1964)

33. EGGSTEIN, M.:
Kohlenhydratstoffwechsel.
In: Bock, Pathophysiologie Bd. I, 73-143,
Thieme Stuttgart 1972

34. EGGSTEIN, M., KNODEL, W., KRÄMER, H., BAETZNER, P.:
Substrat- und Metabolitverschiebungen im Blut
nach Adrenalin und ß-Receptorenblockern.
Klin.Wschr. 45, 943-950 (1967)

35. EGGSTEIN, M. u. SCHETTLER, G.:
Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung
verschiedener Fette auf den Serumfettspiegel
des Menschen.
Klin. Wschr. 37, 485-493 (1959)

36. FEIGL, J.:
Über das Vorkommen u.die Verteilung von Fetten
und Lipoiden im Blute nach Blutentziehung.
Biochem. Z. 115, 63-70 (1921)

37. FEISE, G.:
Gesamtfette und Triglyceride in der Leber nach
Narkosen mit Halothan, Chloroform und Äther an
der Ratte.
Z. ges. exp. Med. 147, 190-196 (1968)

38. FEURSTEIN, V.:
Die intravenöse Narkose.
In: Frey/Hügin/Mayrhofer
Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und
Wiederbelebung, 3.Auflage, 210-220
Springer Berlin Heidelberg 1972

39. FLEISCH, A. u. DOMENJOZ, R.:
Die gefäßerweiternde Wirkung von Adenylsäure und
Adenosintriphosphorsäure.
Klin. Wschr. 1940. 984-986

40. FREYE, E.:
Die Anwendung hoher Dosen von Fentanyl und Naloxone
in der Anaesthesie.
Anaesthesist 24, 145-150 (1975)

41. GALLETTI, F.:
A simplified procedure for the colorimetric deter-
mination of serum esterified fatty acids.
Clin. chim. Acta 6, 749, (1961)

42. GERHARD, W., TESCHKE, R., HEY, H.P., OEHMIG, H.:
Der Einfluß von Thiopental, Halothan und Lachgas
auf die Plasmakonzentration der Gesamtlipide.
Z. prakt. Anaesth. 6, 352-357 (1971)

43. GORDON, R.S.Jr., CHERKES, A.:
Unesterified fatty acid in human blood plasma.
J. clin. Invest. 35, 206-212 (1956)

44. GORDON, R.S., CHERKES, A., GATES, H.:
Unesterified fatty acid in human blood plasma. II.
The transport function of unesterified fatty acid.
J. clin. Invest. 36, 810-815 (1957)

45. GÜNZLER, W., PRINZLER, H.-J.:
Anaesthesie mit Ketamine bei der operativen Versorgung essentiell hypotoner Patienten.
Anaesthesist 22, 268-270 (1973)

46. GÜNZLER, W., STREHLAU, D.:
Erfahrungen mit Ketamine bei 400 Tonsillektomien nach Sluder.
Anaesthesist 21, 213-215 (1972)

47. HAEFELY, W., CUMIN, R., KULCSAR, A., POLC, P., SCHAFFNER, R.:
Einige Aspekte der Pharmakologie von Flunitrazepam (Rohypnol).
In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 13-26,
F. Hoffmann - La Roche & Co.A.G., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13.6.1975)

48. HALDEMANN, G., WÜEST, H.P. HOSSLI, G., SCHAER, H.:
Die Wirkung von Flunitrazepam (Rohypnol) als Prämedikation und Anaesthetikum auf die Hämodynamik bei kreislaufgesunden Patienten.
In: Hügin/Hossli/Gemperle. Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 74-83
F. Hoffmann - La Roche & Co.A.G., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13.6.1975)

49. HAVEL, R.J.:
The autonomic nervous system and intermediary carbohydrate and fat metabolism.
Anesthesiology 29, 702-713 (1968)

50. HELLER, W., MÖRL, F.K.:
Das Verhalten der Plasmafette nach Frakturen und ihre Beeinflussungsmöglichkeit mit dem Proteinasen-inhibitor Trasylol.
Med. Welt 36, 2076-2080 (1967)

51. HENSCHEL, W.F.:
Die Neuroleptanalgesie.
In: Frey/Hügin/Mayrhofer. Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Wiederbelebung, 3.Aufl. 277-280, Springer Berlin Heidelberg 1972

52. HENSCHEL, W.F.:
Die Entwicklung der Neuroleptanalgesie bis zu ihrer heutigen Stellung i.d. Anaesth. In: Anaesthesiolog. u. Wiederbeleb. Bd.9, 2-15, Springer Berlin 1966

53. HENSEL, I., BRAUN, U., KETTLER, D., KNOLL, D., MARTEL, J., PASCHEN, K.:
Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechselveränderungen unter Ketamine-Narkose.
Anaesthesist 21, 44-49 (1972)

54. HOCKERTS, Th. u. LAMPRECHT, W.:
Untersuchungen über den Herzstoffwechsel. Die Beeinflussung der Herzenergetik durch Adenosinphosphate (ATP, ADP, AMP) und Glykolysesubstrate traubensäure) nach Fructose-und Glukosegaben.
Medizinische 1957, 289-292

55. HOEFLMAYR, J., FRIED, R.:
Vereinfachte klinisch-chemische Laboratoriumsbestimmungen (Photometrische Methoden). Teil 3. Fettsäureester und ß-Lipoproteide.
Ther. d. Gegenw. 104,1, 354-363 (1965)

56. HOFFMANN, D.R.:
Gammahydroxybuttersäure und ihre Auswirkungen auf die Serumenzyme, Serumelektrolyte und den Energiestoffwechsel während Narkose.
Med. Dissertation, Tübingen, 1976

57. HUTH, K.:
Veränderungen der Blutfette bei verschiedenen Schockmodellen.
Med. Welt 22, 1173-1174 (1971)

58. JAWOREK, D., GRUBER, W. u. BERGMEYER, H.U.:
Bestimmung von ATP mit 3-Phosphoglycerat-Kinase
In: Bergmeyer, H.U. Methoden der enzymatischen Analyse, Bd.II, 2.Auflage 2020
Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße,1970

59. JOHNSTON, I.D.A.:
The metabolic and endocrine response to injury: a review.
Brit. J. Anaesth. 45, 252-255 (1973)

60. JUST, O.H.:
Die präoperative Visite.
In: Frey/Hügin/Mayrhofer. Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Wiederbelebung, 3.Auflage
C) Praxis der Anaesthesie I) Vorber.z.Anaesth.
Springer Berlin Heidelberg 1972

61. KANIARIS, P., LEKAKIS, D., KASTANAS, D.:
Plasma free fatty acid and blood sugar levels in children under halothane anaesthesia.
Acta Anaesth. Hell. 8, 259-268 (1974)

62. KEHRL, H.:
Der Einfluß des Narkosegases Halothane auf einige Parameter des Lipidstoffwechsels.
Zahnmed. Diss., Tübingen 1974

63. KLOSE, R., PETER, K.:
Klinische Untersuchungen über Mononarkosen mit Ketamine bei Brandverletzten.
Anaesthesist 22, 121-126 (1973)

64. KRÄMER, J.:
Veränderungen des Lipidstoffwechsels bei Strumaresektionen unter Allgemeinanaesthesie mit Halothane.
Zahnmed. Diss., Tübingen 1975

65. KREBS, R., KERSTING, F.:
Ursache der hämodynamischen Nebenwirkungen einiger Narkotika.
Anaesthesist 21, 159-161 (1972)

66. KREUSCHER, H.:
Ketamine.
In: Frey/Hügin/Mayrhofer. Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie, 3.Aufl. 280-283, Springer Berlin Heidelberg 1972

67. KREUSCHER, H., GAUCH, H.:
Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamine (CI 581) auf das kardiovaskuläre System des Menschen.
Anaesthesist 16, 229-233 (1967)

68. KREUSCHER, H., GAUCH, H.:
Kreislaufanalytische Untersuchung bei Anwendung von Ketamine am Menschen.
In: Kreuscher.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd.40, 52-57, Springer Berlin Heidelberg 1969

69. KUEMMERLE, GARRET, SPITZY:
Klinische Pharmakologie und Pharmatherapie.
Kapitel: Fettstoffwechsel, 760-764
Urban & Schwarzenberg 1976

70. KURKA, P.:
Klinische Erfahrungen mit Ro 05-4200 in der Anaesthesie.
Anaesthesist 23, 375-381 (1974)

71. KURKA, P.:
Clinical experiences with Flunitrazepam (Ro 05-4200) in anaesthesia.
7. Int. Anaest..postgrad. course Wien, 51-62, Hegermann Wien 1975

72. KURKA, P.:
Die kombinierte Rohypnol-Stickoxydul-Narkose
In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie,
F. Hoffmann - La Roche & Co.A.G., Basel 1976
(Rohypnol Symposium Basel 13.6.1975)

73. LANGREHR, D., ALAI, P., ANDJELKOVIC, A., KLUGE, I.:
Zur Narkose mit Ketamine (CI 581): Bericht über erste Erfahrungen in 500 Fällen.
Anaesthesist 16, 308-318 (1967)

74. LEFFLER, H. H.:
Estimation of cholesterol in serum.
Amer. J. clin. Path.31, 310 (1959)

75. LOERS, J.F.:
Ketamine-Dehydrobenzperidol- und Ketamine-Diazepam-Kombinationsnarkose in der Neuroradiologie.
Anaesthesist 22, 127-130 (1973)

76. LOWRY, O.H., PASSONNEAU, J.V., HASSELBERGER, F.X., SCHULZ, D.W.:
Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain.
J. biol. Chem. 239,1, 18-30 (1964)

77. MÄKELÄINEN, A., NIKKI, P., VAPAATALO, H.:
Halothane induced lipolysis in rats.
Acta anaesth. scand. 17, 170-178 (1973)

78. MASSION, W., TALAAT, S.:
Die Rolle von Adenosintriphosphat und Sauerstoffatmung bei der Behandlung des irreversiblen Schocks.
Anaesthesist 13, 138-140 (1964)

79. Mc CARTHY, D.A., G.CHEN, D.H.KAUMP, and C.ENSOR:
J.New Drugs 5, 21 (1965)

80. McELROY, W.T., SIEFERT W.L., SPITZER, J.J.:
Relationship of hepatic uptake of free fatty acids to plasma concentration.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 104, 20-23 (1960)

81. MENG, H.C.:
Changes in lipid metabolism under stress.
In: Lang/Frey/Halmâgyi.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd.58, 66-80, Springer Berlin Heidelberg 1972

82. MÖRL, F.K., HELLER, W.:
Das Verhalten der Serumfette bei der Pathogenese der posttraumatischen Fettembolie
Bruns' Beitr. klin. Chir. 217, 132-140 (1969)

83. MONTEL, H., STARKE, K., GÖRLITZ, B.D., SCHÜMANN, H.J.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung des Ketamins auf periphere sympath. Nerven.
Anaesthesist 22, 117-120 (1973)

84. MULDER, J.A.P.:
Anaesthesia with Diazepam-Fentanyl
In: Advances in Anaesthesiology and Resuscitation Vol.I, 70-72,
Ed. by J. Hoder, R. Jedlička, J. Pokorny,
Medical Press Prague 1972

85. NICOLAU:
Diskussion
In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie,
F.Hoffmann - La Roche & Co.A.G., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13.6.1975)

86. NÜVEMANN, M.K., BÜNTE, H.:
Das Adenylsäuresystem im postoperativen Stoffwechsel.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 314, 263-275 (1966)

87. OLBERMANN, M., GRÜNERT, A.:
Selektive, quantitative Bestimmung der einzelnen endogen freigesetzten Nichtester-Fettsäuren im Serum chirurgischer Patienten.
Infusionstherapie 3, 210-214 (1976)

88. OLTHOFF, D., KUNZE, D.:
Das Verhalten der Serumphosphatide unter der Wirkung von Muskelrelaxantien.
Anaesthesist 16, 280-282 (1967)

89. OLTHOFF, D., KUNZE, D.:
Bestimmungen der Cholesterin-Fraktionen des Serums unter Narkose.
Anaesthesist 17, 33-34 (1968)

90. OYAMA, T.:
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd.75.
Springer Berlin Heidelberg 1973

91. OYAMA, T., TAKAZAWA, T.:
Effects of halothane anaesthesia and surgery on human growth hormone and insulin levels in plasma.
Brit. J. Anaesth. 43, 573-580 (1971)

92. PEARSON, S., STERN, S., McGAVACK, T.H.:
A rapid, accurate method for the determination of total cholesterol in serum.
Analyt. Chem. 25, 813-814 (1953)

93. PETER, K., ALTSTAEDT, F., HOLLMANN, G., KLOSE, R., MAYR, J.:
Verhalten der Katecholaminspiegel im Blut während intravenöser Narkose mit Ketamin beim Hund.
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd.69, 59-62, Springer Berlin Heidelberg 1969

94. PEZOLD, F.A.:
Lipide und Lipoproteide im Blutplasma.
Springer Berlin Heidelberg 1961

95. PODLESCH, I., ZINDLER, M.:
Erste Erfahrungen mit dem Phencyclidinderivat Ketamine (CI 581), einem neuen intravenösen und intramuskulären Narkosemittel.
Anaesthesist 16, 299-308 (1967)

96. PRELLWITZ, W., KÖTTGEN, E.:
Bestimmung der Lipoproteine des Serums.
Ärztl. Lab. 15, 20-27 (1969)

97. RANDLE, P.J., GARLAND, P.B., HALES, C.N., NEWSHOLME, E.A.:
The glucose fatty acid cycle.
Lancet 1, 785 (1963)

98. RAPOPORT, S.M.:
Medizinische Biochemie. 4.Aufl.
Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1966

99. REINAUER, H., HOLLMANN, S.:
Der Einfluß der Narkoseart auf den Gehalt an Adenosinnucleotiden, Lactat und Pyruvat in Herz, Leber und Milz der Ratte.
Anaesthesist 15, 327-332 (1966)

100. RITZOW, H.:
Über den atemdepressorischen Effekt von Morphin und Fentanyl und seine Beeinflußbarkeit durch Morphinantagonisten.
Anaesthesist 22, 425-441 (1973)

101. RIZACK, M.A.:
Activation of an epinephrine-sensitive lipolytic activity from adipose tissue by adenosine-3',5'-phosphate.
J. biol. Chem. 239, 392 (1964)

102. ROSELL, S.:
Release of free fatty acids from subcutaneous adipose tissue in dogs following sympathetic nerve stimulation.
Acta physiol. scand. 67, 343-351 (1966)

103. RUDOLPH, P., BARTOSCHEK, M., WEISHAAR, H.D., HESSE, R.:
Das Verhalten des Fettstoffwechsels während Thiopental-Lachgas- und Halothannarkose sowie Neuroleptanalgesie.
Z. prakt. Anästh. 7, 250-262 (1972)

104. RUDOLPH, P., HAUG, H., WEIS, K.H.:
Der Einfluß von Halothannarkose und Neuroleptanalgesie auf einige chemische und corpuskuläre Bestandteile des Blutes.
Anaesthesist 21, 177-182 (1972)

105. SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
4. Aufl., Springer Berlin Heidelberg 1973

106. SAILER, S., SANDHOFER, F., BOLZANO, K., BRAUNSTEINER, H.:
Über den Einfluß der Glucose auf den Umsatz der freien Fettsäuren des Plasmas, die Einbaurate der freien Fettsäuren in Plasmatriglyceride und die Wirkung von Noradrenalin auf diese Stoffwechselgrößen beim Menschen.
Klin. Wschr. 45, 918-924 (1967)

107. SANNIG, H.:
Untersuchungen über die Beeinflussung des Energiestoffwechsels durch Kalium-Magnesium-Aspartat während Allgemeinnarkose bei Herniotomie.
Ein Beitrag zum Lactat-, Pyruvat- und ATP-Stoffwechsel.
Med. Diss. Tübingen 1974

108. SCHEIBE, O.:
Das Adenylsäuresystem im Blut und seine Bedeutung für den postoperativen und posttraumatischen Schock.
15. Beiheft der Arzneimittel Forschg.
Ed. Cantor Aulendorf 1967

109. SCHETTLER, G.:
Klinische Lipidforschung.
Z. Klin. Chem. 1, 6-13 (1963)

110. SCHLIERF, G., KAHLKE, W.:
Fettstoffwechsel.
In: Bock. Pathophysiologie Bd. 1, 154-161
Thieme Stuttgart 1972

111. SCHLIERF, G., KAHLKE, W.:
Fettstoffwechsel.
In: Siegenthaler.
Klinische Pathophysiologie, 2. Aufl. 118-157
Thieme Stuttgart 1973

112. SCHMOLDT, A., GÖTHERT, M.:
Einfluß von Narkotica auf die Katecholaminsynthese im Nebennierenmark.
Anaesthesist 23, 10-13 (1974)

113. SCHÖNBECK, M.,JAKAB, T., RISCH, D., WERNING, C., LÜTHY, R., KNOB, M., ROSEMUND, H., SIEGENTHALER,W.:
Serumlipide gesunder Menschen.
Med. Klin. 65, 644-649 (1970)

114. SCHUH, F.T.:
Nebenwirkungen von Lachgas.
Anaesthesist 24, 392-399 (1975)

115. SCHULTIS, K.:
Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel nach Operationen und Traumata.
Habilitationsschrift, Gießen 1970

116. SCHUMACHER, W., ILGAZ, E., MUNTASSER, H., FADIKA, G.:
Ketanest als Einleitungsanaestheticum zur Neuroleptanaesthesie
Anaesthesist 23, 369-374 (1974)

117. SCHWEIZER, O., HOWLAND, W.S.:
Some metabolic changes associated with anesthesia and operation.
Surgical Clin. North America, Vol. 49,2, 223-231 1969

118. SHAPIRO, B., WERTHEIMER, H.E.:
The synthesis of fatty acids in adipose tissue in vitro.
J. biol. Chem. 173, 725 (1948)

119. SOEHRING, K., FRAHM, M.:
Pharmakologie der Narkose.
In: Frey/Hügin/Mayrhofer.
Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Wiederbelebung, B) Grundlagen der Anaesthesie III
Springer Berlin Heidelberg New York 1972

120. SOMMERKAMP, H.:
Schock, Azidose und Lipolyse.
Bruns' Beitrag klin. Chir. 217, 673-677 (1969)

121. STAHL, R.:
Das Verhalten einiger Stoffwechselenzyme, des ATP, der Neuraminsäure und der ß-Lipoproteide während Neuroleptanalgesie und unter Narkose mit Ketamine.
Med. Diss. Tübingen 1975

122. STOLZ, C., HELLER, W.:
Stoffwechseluntersuchungen unter Ketamin.
In: Gemperle/Kreuscher/Langrehr.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd.69,
300-302, Springer Berlin Heidelberg 1973

123. STREMMEL, W.:
Stressinduzierte Stoffwechselveränderungen und
gesteigerte Thrombozyten-Aggregation nach
Operationen und Traumen.
München. Med. Wschr. 115, 416-421 (1973)

124. STROHMEYER, G.:
Ernährung.
In: Siegenthaler.
Klinische Pathophysiologie, 2. Aufl., 228-247,
Thieme Stuttgart 1973

125. STUMPF, Ch., GOGOLÁK, G., HUCK, S., ANDICS, A.:
Wirkung zentral dämpfender Pharmaka auf die
Stickoxydul-Narkose.
Anaesthesist 24, 264-268 (1975)

126. SZAPPANYOS, G.G., BOPP, P., FOURNET, P.C.:
The use and advantage of "Ketalar" (CI 581) as
anaesthetic agent in pediatric cardiac cathe-
terisation and angiocardiography.
Anaesthesist 18, 365-367 (1969)

127. TEPPERMAN, J.:
Physiologie des Stoffwechsels und des Endokriniums.
Schattauer Stuttgart 1972

128. TESCHKE, R., HEY, H.P., GERHARD, W., OEHMIG, H.:
Der Einfluß von Halothan, Thiopental u. Lachgas
auf die Plasmakonzentration des Cholesterins.
Z. prakt. Anaesth. 6, 345-351 (1971)

129. TESCHKE, R., OEHMIG, H.:
Halothan und Fettstoffwechsel.
Anaesthesist 21, 171-177 (1972)

130. TREESE, H., NIEMCZYK, H., REUTHER, P.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die myokar-
diale und zentralnervös ausgelöste Wirkung von
Ketamin auf das Herz- Kreislauf- System.
Anaesthesist 22, 117-120 (1973)

131. URDINOVIC, S.:
Erfahrungen mit Rohypnol in der Allgemeinanaesthe-
sie. In: Hügin/Hossli/Genperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitra-
zepam) in der Anaesthesiologie und Intensiv-
therapie, 161-165, F.Hoffmann - La Roche & Co.A.G.,
Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13.6.1975)

132. VAPAATALO, H., MÄKELÄINEN, A., NIKKI, P.:
Studies on some metabolic effects of halothane in rats.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 274, Suppl. R 119 (1972)

133. VAPAATALO, H., MÄKELÄINEN, A., NIKKI, P.:
Metabolic effects of halothane and methoxyflurane in rats.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 277, Suppl. R 83 (1973)

134. VONTIN, H.:
Analgosedierung und Atar-Analgesie. Neue Möglichkeiten der Anaesthesie mit dem Hypnoticum Rohypnol (Ro 54/200)
Zentraleuropäischer Anaesthesiekongreß Bremen 10.-13.9.1975 a

135. VONTIN, H.:
Säure-Basenhaushalt, Hämodynamik und Stoffwechsel bei der Anwendung der Analgosedierung oder ihrer Einzelkomponenten.
Zentraleuropäischer Anaesthesiekongreß Bremen 10.-13.9.1975 b

136. VONTIN, H., GRUBISIC, J., HELLER, W., SCHORER, R.:
Die Anwendung von Rohypnol (Ro 54200) zur Prämedikation. Verhalten des Lipidstoffwechsels und der Hämodynamik.
Zentraleuropäischer Anaesthesiekongreß Bremen 10.-13.9.1975

137. VONTIN, H., HELLER, W., SCHORER, R.:
Untersuchungen des Kohlenhydratstoffwechsels, der arterio-venösen PO_2-Differenz und des arteriellen Blutdruckes bei der Anwendung von Rohypnol (Ro-54200). Zentraleuropäischer Anaesthesiekongreß Bremen 10.-13.9.1975

138. VONTIN, H., HELLER, W., SCHORER, R.:
Analgosedierung und Ataranalgesie: Untersuchungen über Rohypnol und Kombinationen mit Analgetika. In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 149-160, F.Hoffmann - La Roche & Co.A.G. Basel 1976 (Rohypnol-Symposium Basel 13.6.1975)

139. WADSTRÖM, L.B.:
Effect of trauma on plasma lipids. An experimental study in rat.
Acta chir. scand. 115, 409-416 (1958)

140. WADSTRÖM, L.B.:
Changes in the concentration of unesterified fatty acids, glycerides and phospholipids in human plasma following operation.
Acta chir. scand. 116, 167-180 (1958/59)

141. WATSON, D.:
A simple method for the determination of serum cholesterol.
Clin. Chim. Acta 5, 637-643 (1960)

142. WEBER, E.:
Grundriß der biologischen Statistik.
6.Aufl., Fischer Stuttgart 1967

143. WEIS, K.H.:
Die Neuroleptanalgesie bei Operationen der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. In: Die Neuroleptanalgesie-Bilanz einer Methode. Ed. Rügheimer, E.u.E. Heitmann S. 140-144 Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975

144. WENDT, G.:
Schicksal des Hypnotikums Flunitrazepam im menschlichen Organismus.
In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 27-38 F.Hoffmann - La Roche & Co.A.G. Basel 1976
(Rohypnolsymposium Basel 13.6.1975)

145. WOLFRAM, G., DOENICKE, A., ZÖLLNER, N.:
Die essentiellen Fettsäuren in den Cholesterinestern des Serums vor und in den Tagen nach einer Magenoperation.
Infusionstherapie 1, 537-540 (1973/74)

146. ZAK, B., DICKENMAN, R.C., WHITE, E.G., BURNETT, H., CHERNEY, P.J.:
Rapid estimation of free and total cholesterol.
Amer.J. clin. path. 24,2, 1307-1315 (1954)

147. ZÖLLNER, N.:
Die Normalwerte der Plasmalipoide.
Deutsch. med. Wschr. 84, 386-392 (1959)

148. ZÖLLNER, N., KIRSCH, K.:
Über die quantitative Bestimmung von Lipoiden (Mikromethode) mittels der vielen natürlichen Lipoiden (allen bekannten Plasmalipoiden) gemeinsamen Sulfophosphovanillin-Reaktion.
Z. ges. exp. Med. 135, 545-561 (1962)

Herrn Professor Dr. W. Heller und Herrn Oberarzt Dr. H. Vontin möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und ihre wertvollen Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit herzlich danken.

Herrn Professor Dr. W. Heller und Herrn Professor Dr. Dr. N. Schwenzer sei Dank gesagt für ihre Berichterstattung.

LEBENSLAUF

Am 17. Mai 1952 wurde ich, Manfred Messmer, als Sohn des Lehrers Lothar Messmer und seiner Ehefrau Irmgard Messmer, geb. Beiner, in Kaiserslautern geboren.

1958 - 1962 besuchte ich die Volksschule, danach das Oskar-von-Miller-Gymnasium in München, das ich am 19.6.1971 mi dem Abitur verließ.

Im Sommersemester 1972 begann ich an der Universität Tübingen mit dem Studium der Zahnmedizin.
Hier bestand ich im März 1973 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1974 die zahnärztliche Vorprüfung und legte am 14.Dezember 1977 das zahnärztliche Staatsexamen ab.